



**You have downloaded a document from  
RE-BUŚ  
repository of the University of Silesia in Katowice**

**Title:** Wykorzystanie pochodnych aryloksylowych i reakcji chlorolizy w funkcjonalizacji 3,4-dipodstawionych 5- i 8-nitrochinolin

**Author:** Magdalena Chyćko

**Citation style:** Chyćko Magdalena. (2012). Wykorzystanie pochodnych aryloksylowych i reakcji chlorolizy w funkcjonalizacji 3,4-dipodstawionych 5- i 8-nitrochinolin. Praca doktorska. Katowice : Uniwersytet Śląski

© Korzystanie z tego materiału jest możliwe zgodnie z właściwymi przepisami o dozwolonym użytku lub o innych wyjątkach przewidzianych w przepisach prawa, a korzystanie w szerszym zakresie wymaga uzyskania zgody uprawnionego.



UNIwersYTET ŚLĄSKI  
W KATOWICACH



Biblioteka  
Uniwersytetu Śląskiego



Ministerstwo Nauki  
i Szkolnictwa Wyższego

Mgr chemii Magdalena Chyćko

**„Wykorzystanie pochodnych aryloksylowych  
i reakcji chlorolizy w funkcjonalizacji  
3,4-dipodstawionych 5- i 8-nitrochinolin”**

Praca doktorska przedłożona  
Radzie Instytutu Chemii  
Uniwersytetu Śląskiego  
w celu uzyskania  
stopnia naukowego doktora nauk chemicznych

Badania prezentowane w pracy wykonano w  
Katedrze Chemii Organicznej  
Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
w latach 2003-2012  
pod kierunkiem prof. dr hab. n. chem. inż. Andrzeja Maślankiewicza

Sosnowiec 2012



# SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>7</b>
<b>2. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Metody syntez 3,4-dipodstawionych chinolin.....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Reakcje anilin ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi.....	9
2.1.2 Reakcje anilin ze związkami karbonyłowymi $\alpha,\beta$ -nienasyconymi.....	10
2.1.3 Reakcje <i>orto</i> -acyloanilin ze związkami karbonyłowymi.....	11
2.1.4 Reakcje termicznej cyklizacji <i>orto</i> -winyloamin.....	12
2.1.5 Przemiany pierścieni innych układów heterocyklicznych.....	12
2.1.6 Przemiany prowadzące do układów chinolonowych.....	13
2.1.7 Reakcje chinoliny prowadzące do podstawionych chinolin i przekształcenia podstawników w cząsteczkach chinolin.....	15
2.1.7.1 Reakcje z odczynnikami nukleofilowymi.....	16
2.1.7.2 Reakcje substytucji elektrofilowej.....	17
2.1.7.3 Przekształcenia chloro- i alkilopochodnych chinolin.....	18
2.1.7.4 Otrzymywanie 4-aryloksychinolin i ich przemiany .....	20
2.1.7.5 Wykorzystanie nitrochinolin do syntezy innych pochodnych chinolin.....	24
<b>2.2. Zastosowanie i znaczenie biologiczne wybranych pochodnych chinoliny...</b>	<b>27</b>
2.2.1 Znaczenie biologiczne 4-aryloksychinolin.....	28
2.2.1.1 Środki ochrony roślin.....	28
2.2.1.2 Związki farmakologicznie aktywne.....	29
2.2.2 Znaczenie biologiczne nitrochinolin.....	30
2.2.3 Znaczenie biologiczne chinolinosulfonamidów i chinolinosulfonianów arylowych.....	34
<b>3. BADANIA WŁASNE.....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Geneza, cel i program pracy.....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Reakcje sulfidów 4-metoksy-3,4'-dichinolinyłowych 4 i 5 z fenolanem potasu.....</b>	<b>42</b>
3.2.1 Reakcja sulfidu 4-metoksy-3'metylotio-3,4'-dichinolinyłowego 4 z fenolanem potasu.....	42
3.2.2 Reakcja sulfidów 4-metoksy-3'metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowych 6a, 6b i 6c z fenolanem potasu.....	43
<b>3.3 Reakcje sulfidów 4-chloro-3,4'-dichinolinyłowych 5 i 7 z fenolanami potasu.....</b>	<b>46</b>

3.3.1 Reakcje sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego <b>5</b> z fenolanami potasowymi.....	46
3.3.2 Przemiany sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowych <b>15a</b> .....	48
3.3.3 Reakcje sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowego <b>7a</b> z fenolanami potasu.....	50
3.3.4 Reakcje sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowych <b>7b</b> i <b>7c</b> z fenolanami potasu.....	51
3.3.5 Otrzymywanie 4-aryloksychinolin <b>9</b> lub <b>11</b> .....	58
<b>3.4 Badania nad reakcjami 7-tlenku tiochinantrenu 12a oraz jego nitrowych pochodnych 12b-h</b> .....	59
3.4.1 Reakcje 7-tlenku tiochinantrenu <b>12a</b> z mieszaniną nitrującą.....	60
3.4.2 Oksydatywne chlorowanie 7-tlenków nitrotiochinantrenów <b>12b-h</b> .....	61
3.4.3 Próba charakterystyki i rozdziału mieszaniny nitrotiochinantrenów <b>2b-e</b> .....	64
3.4.4 Utlenianie nitrotiochinantrenów <b>2b-e</b> za pomocą mieszaniny nitrującej.....	70
3.4.5 Otrzymywanie chlorków 4-chloro-3-chinolinosulfonylowych <b>13b-d</b> na niezależnej drodze.....	72
<b>3.5 Przemiany chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego 13a oraz jego nitrowych pochodnych 13b i 13c w reakcjach z fenolanem potasu</b> .....	73
3.5.1 Synteza 4-fenoksy i 4-chloro-3-chinolinosulfonianów fenylu <b>24a</b> i <b>25</b> .....	74
3.5.2 Reakcje aminowania 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianów fenylu <b>24a</b> .....	75
3.5.3 Synteza 4-fenoksy-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylowych <b>24</b> oraz 4-amino-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu <b>27</b> .....	76
<b>3.6 Przewidywanie aktywności biologicznej związków za pomocą programu PASS</b> .....	77
<b>4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI</b> .....	83
<b>5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA</b> .....	91
5.1 Stosowane odczynniki.....	91
5.2 Synteza fenolanów potasu.....	93
5.3 Reakcja sulfidu <b>4</b> z fenolanem potasu.....	93
5.4 Reakcja sulfidu <b>6a</b> z fenolanem potasu.....	94
5.5 Reakcja sulfidów <b>6b</b> i <b>6c</b> z fenolanem potasu.....	94
5.6 Reakcje sulfidu <b>5</b> z fenolanem potasu.....	96
5.7 Reakcje sulfidu <b>4</b> <b>15a</b> z fenolanem potasu.....	96
5.8 Synteza sulfidu 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowego <b>17d</b> .....	97
5.9 Reakcja sulfidu <b>17d</b> z piperydyną.....	98
5.10 Reakcja sulfidu <b>5</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu .....	98
5.11 Reakcje sulfidu <b>7a</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu.....	99

5.12 Reakcje sulfidów <b>7b</b> i <b>7c</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu.....	100
5.13 Synteza 4-aryloksychinolin <b>9</b> lub <b>11</b> .....	102
5.14 Synteza nitro-3-metylotio-4(1 <i>H</i> )-chinolinonu <b>21</b> .....	103
5.15 Synteza 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-alkilotiochinolin <b>8</b> .....	104
5.16 Synteza chlorków 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-chinolinosulfonowych <b>13</b> .....	105
5.17 Synteza 4-dimetyloamino-3-( <i>N,N</i> -dimetylosulfamoilo)-5-, 6- i 8- nitro- chinolin <b>22</b> .....	107
5.18 Synteza 7-tlenków nitrotiochinantrenów <b>12b-h</b> .....	108
5.19 Analiza zawartości grupy sulfinylowej w mieszaninie <i>OTqNO</i> <sub>2</sub> .....	109
5.20 Redukcja 7-tlenków nitrotiochinantrenów <b>12b-h</b> do nitrotiochinantrenów <b>2</b> ....	110
5.21 Synteza 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu <b>24a</b> .....	112
5.22 Próba syntezy 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu <b>25</b> .....	112
5.23 Hydroliza 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu <b>24a</b> .....	112
5.24 Synteza 4-chloro-3-sulfonianu fenylu <b>25</b> z 4-(1 <i>H</i> )-chinolono-3- sulfonianu fenylu <b>26</b> .....	113
5.25 Reakcje 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu <b>24a</b> z aminami.....	113
5.26 Synteza 4-fenoksy-5 i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu <b>24b, c</b> .....	115
5.27 Reakcje 4-fenoksy-5 i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu <b>24b, c</b> z dimetyloaminą.....	115
5.28 Właściwości otrzymanych związków.....	116
5.29 Stosowane metody analityczne .....	130
<b>6. STRESZCZENIE</b> .....	133
<b>7. CYTOWANE PIŚMIENNICTWO</b> .....	135
<b>8. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW</b> .....	143
<b>9. WYKAZ TABEL I RYSUNKÓW</b> .....	145
<b>10. SUPLEMENT</b> .....	147



## 1. WSTĘP

Ugrupowanie chinolinowe stanowi ważny fragment związków biologicznie aktywnych. Wśród nich znajdują się leki i agrochemikalia zawierające podstawniki w obydwu pierścieniach aromatycznych. Do związków takich należą m. in.: związki naturalne (chinina, chinidyna) oraz leki syntetyczne w tym antybiotyki chinolonowe (ofloksacyna, ciprofloksacyna) i leki przeciwmalaryczne (chlorochina). [1]

4-Aryloksychinoliny są także wykorzystywane jako związki biologicznie aktywne. Najbardziej znanym związkiem tej grupy jest fungicyd - 5,7-dichloro-4-(4-fluorofenoksy)chinolina (quinoksyfen) stosowany w zwalczaniu białego mączystego nalotu, będącego wynikiem infekcji zbóż *Mączniakiem prawdziwym* (*Blumeria graminis* syn *Erysiphe graminis*). [2-8] Analogiczne połączenia wchodzi w skład grzybobójczych mieszanek synergistycznych. [9]

Stwierdzono, że cała grupa 4-fenoksychinolin wykazuje potężną i wysoce selektywną aktywność jako inhibitory receptora PDGF oraz CDKs. W związku z takim działaniem oczekuje się, że będą one użytecznymi farmaceutykami o mniejszych efektach ubocznych stosowanymi w leczeniu chorób nowotworowych. [10, 11, 12]

Aktywne 4-fenoksychinoliny, posiadające właściwości hamujące wobec reduktazy HMG CoA mogą znaleźć zastosowania w leczeniu chorób związanych z zaburzeniami metabolicznymi. [13]

Oprócz działania bezpośredniego fenoksychinoliny wykorzystuje się jako związki pośrednie w syntezie innych chinolin np. 7-chloro-4-fenoksychinolina w syntezie chlorochiny. [14, 15]

Wprowadzenie grupy nitrowej do cząsteczki chinoliny zwiększa poziom aktywności biologicznej. Efekt ten zaobserwowano w przypadku *nitroxoliny* (5-nitro-8-hydroksychinoliny) wykazującej działanie bakteriostatyczne w stosunku do *Mycobacterium bovis*, *Bacillus* [16] oraz *Escherichia coli*. [17] Aktywność wobec prątków (*Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium complex*) posiadają także 6-nitro-4-(1*H*)-chinolony. [18]

4,6-Dimetylo-5-nitro(amino)-2-pirydylochinoliny wykazują aktywność przeciwko parazytom. [19, 20] Z pochodnych nitrochinolin związkiem powodującym spadek masy ciała okazała się 8-amino-5-nitro-6-fenylosulfonylochinolina [21], natomiast *N*-tlenek 4-nitrochinoliny jest powszechnie stosowany jako układ



referencyjny do badania genotoksyczności.[22] Pochodne 6-nitrochinolin takie jak 6-nitro-5-[1-okso-2-(N-metylopiperazyn-1-yl)-etyloaminochinolina [23] posiadają działanie miejscowo znieczulające oraz przeciwartymiczne.

Badania nad pochodnymi 8-nitrochinolin wykazały, że w tej grupie znajdują się związki wykazujące działanie przeciwegzuciczne. [24]

Związki, które w swojej cząsteczce zawierają fragment 3-nitrochinolinowy wykazują aktywność antyproliferacyjną wobec ludzkich komórek raka naskórkowego oraz komórek raka piersi, które cechują się nadmierną ekspresją receptora EGFR, dlatego w przyszłości mogą się stać nową klasą związków przeciwnowotworowych. [25]

Pochodne nitrochinolin były badane pod kątem mutagenności względem organizmów żywych oraz lepszego poznania mechanizmów mutacji. [26, 27]

Kolejnym kierunkiem badań nad nitrochinolinami jest określenie ich przydatności jako radiosensabilizatorów. Najlepiej w tej roli sprawdzają się pochodne 5- i 6-nitrochinolinowe połączone z cis-platyną. [28]

Źródłem 4-aryloksychinolin, 5- i 8-nitrochinolin oraz ich pochodnych mogą być produkty przemian tiochinantrenu **2a** (czyli 1,4-ditiino[2,3-c:5,6-c']dichinoliny) w reakcjach substytucji nukleofilowej ugrupowań sulfidowych. [29-32] Znaczenie takiej koncepcji zauważono w badaniach nad funkcjonalizacją chinolin. [33]

Ze względu na rosnące znaczenie aktywności biologicznej pochodnych aryloksylowych i nitrowych chinoliny oraz możliwość otrzymania tych związków metodami opracowanymi w Katedrze Chemii Organicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, podjęłam w mojej pracy próbę rozwinięcia badań nad otrzymywaniem i przekształcaniem pochodnych 4-aryloksy-5- i 8-nitrochinolin przy wykorzystaniu do tego celu sulfidów 4-podstawionych 3-chinolinylowych, a także reakcji chlorolizy tiochinantrenu **2a** jako źródła pochodnych kwasów 4-podstawionych 3-chinolinosulfonowych.

## 2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

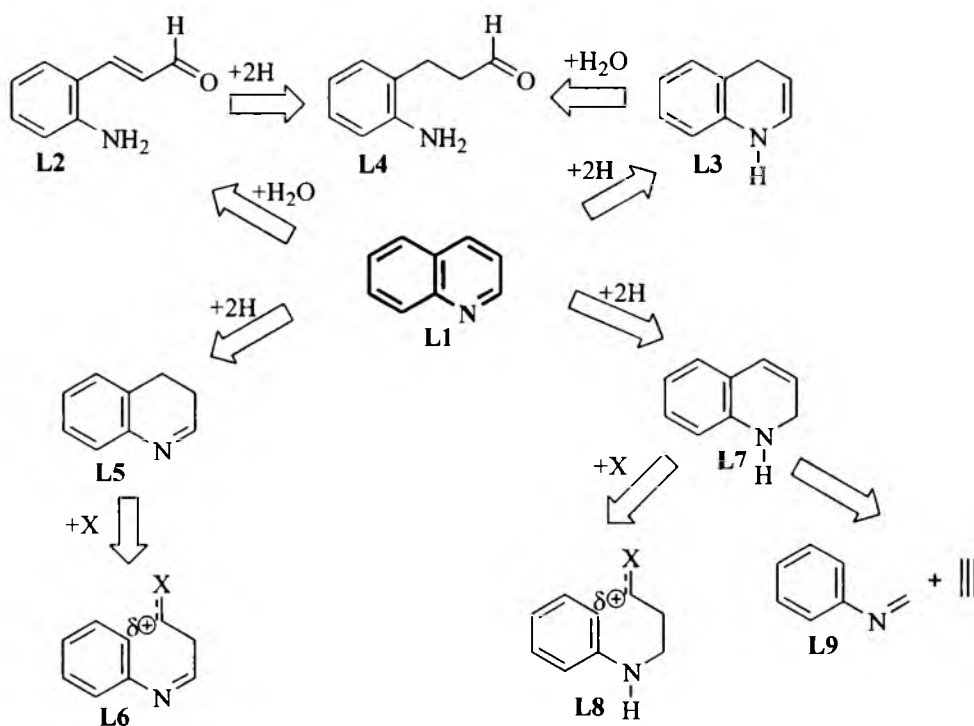
### 2.1 Wybrane metody syntez chinolin

Zakres badawczy mojej rozprawy dotyczy przemian i syntez chinolin. Dla rozeznania dotychczasowych badań przedstawiam wybrane syntezy i przemiany pochodnych chinoliny.

Pochodne chinoliny można otrzymywać na drodze budowy pierścienia chinolinowego z układów nieheterocyklicznych lub poprzez przemiany chinoliny w inne jej pochodne. [34-37]

Punktem wyjścia do rozważań nad syntezą chinoliny mogą być reakcje retrosyntetyczne przedstawione na schemacie 1. Kluczową sprawą w retrosyntezie chinoliny jest wytworzenie układów dihydrochinolin: 1,2-dihydrochinoliny **L7**, 1,4-dihydrochinoliny **L3** i 3,4-dihydrochinoliny **L5**.

Schemat 1



Sedno rozważań stanowią zatem drogi prowadzące do układów dihydrochinolin. Etapy pośrednie mogą także powstać na inne sposoby niż przedstawione na schemacie 1. [34, 37]

#### 2.1.1 Reakcje anilin ze związkami 1,3-dikarbonyłowymi

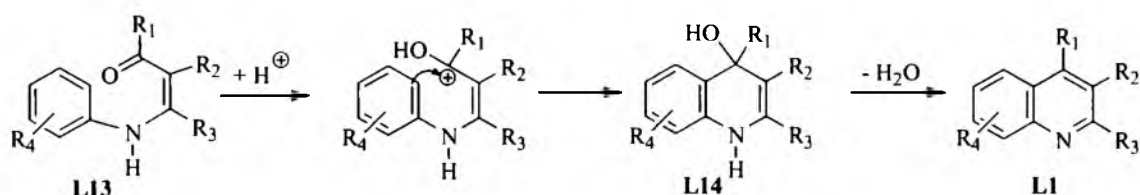
Do metod tego typu należy synteza Combes'a, w której związek 1,3-dikarbonyłowy **L11** ulega kondensacji z aryloaminą **L10**.

Schemat 2



Powstała aryloimina **L12** ulega izomeryzacji do ketonu  $\beta$ -amino- $\alpha,\beta$ -nienasyconego **L13**, który w środowisku stężonego kwasu siarkowego (VI) ulega sprotonowaniu na atomie tlenu grupy karbonylowej. Wytworzony czynnik elektrofilowy atakuje pierścień benzenowy, co w reakcji aromatycznej substitucji elektrofilowej prowadzi do 1,4-dihydrochinoliny **L14**.

Schemat 3

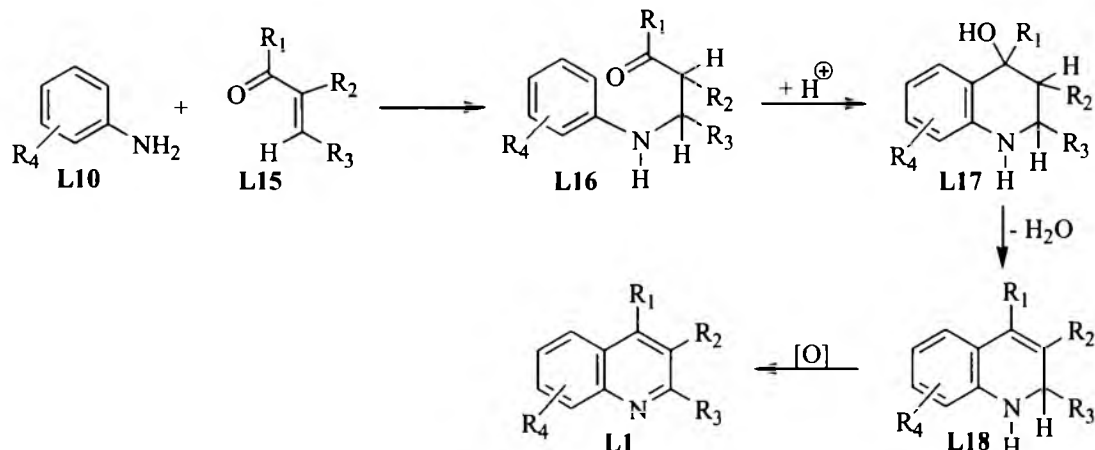


Następująca po tym eliminacja cząsteczki wody prowadzi do chinoliny **L1**. [34]

### 2.1.2 Reakcje anilin ze związkami karbonyłowymi $\alpha,\beta$ -nienasyconymi

Najbardziej znaną wśród syntez chinolin jest reakcja anilin **L10** z  $\alpha,\beta$ -nienasyconymi związkami karbonyłowymi **L15**, która prowadzi do otrzymania 1,2-dihydrochinoliny **L18**. Związek **L18** w obecności łagodnego odczynnika utleniającego, zostaje przekształcony w pochodne chinoliny **L1**.

Schemat 4



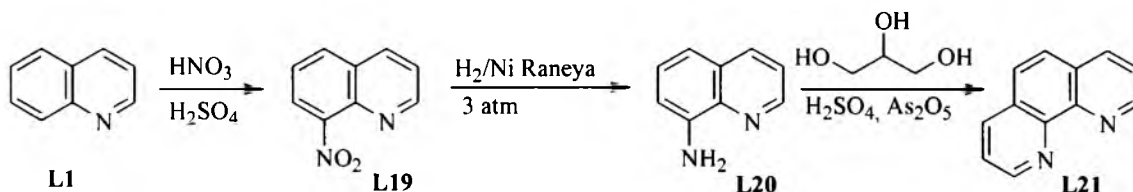
Do tego typu metod należy metoda Skraupa, która polega na ogrzewaniu mieszaniny aniliny, stężonego kwasu siarkowego, glicerolu i czynnika utleniającego (np.

nitrobenzenu lub kwasu arsenowego). Rolę  $\alpha,\beta$ -nienasyconego związku karbonylowego pełni tu akroleina, powstająca poprzez dehydratację glicerolu.

Metoda ta choć służy najlepiej do syntezy chinolin nie zawierających podstawników w pierścieniu heterocyklicznym [34-36], może być wykorzystywana do otrzymywania 2,4-dipodstawionych chinolin [38].

Znajduje zastosowanie także w syntezie związków heteropolicyklicznych np. 1,10-fenantroliny **L21**. [34-36]

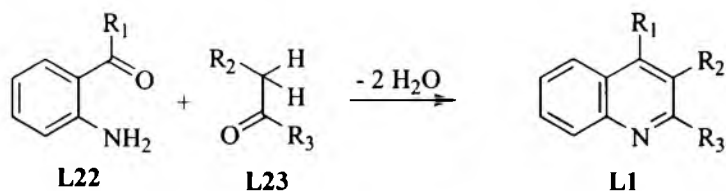
Schemat 5



### 2.1.3 Reakcje *orto*-acyloanilin ze związkami karbonyłowymi

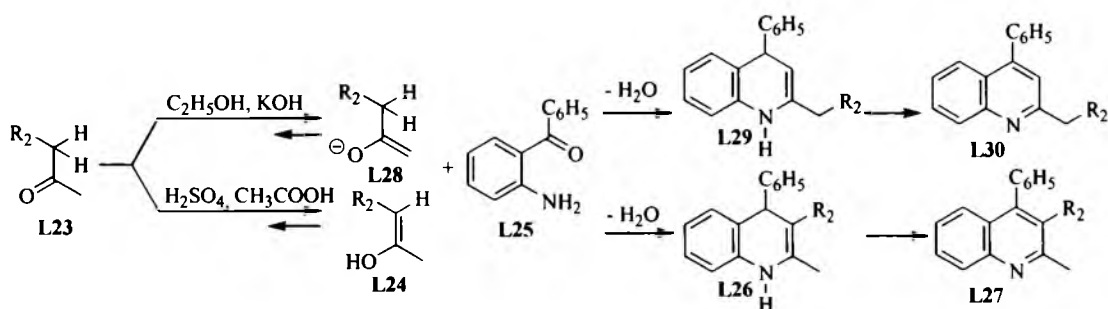
W reakcjach *orto*-acyloanilin ze związkami karbonyłowymi bezpośrednio tworzą się chinoliny.

Schemat 6



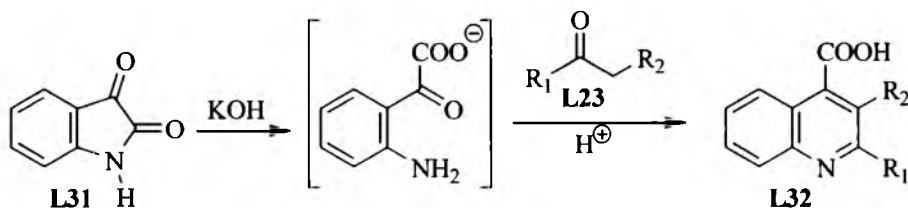
W tej grupie metod znajduje się metoda Friedländera. *Orto*-acyloaniliny **L22** ulegają kondensacji z ketonami lub aldehydami (zawierającymi grupę  $\alpha$ -metylenową) **L23**. Na kierunek kondensacji i jednocześnie rodzaj produktów, wpływają warunki reakcji (schemat 7). Reakcja katalizowana kwasem zachodzi przez stadium enolu **L24**, z którego w reakcji z *o*-amino-benzofenonem **L25** powstają 2,3,4-tripodstawione chinoliny **L27**. Natomiast reakcja katalizowana zasadą przebiega przez anion enolanowy **L28**, co prowadzi do otrzymania 2,4-dipodstawionych chinolin **L30**. Obydwie ścieżki biegną poprzez stadium 1,4-dihydrochinoliny **L26** lub **L29**. [34-36] Metoda Friedländera jest wciąż wykorzystywana i obecnie znajduje zastosowanie do otrzymywania 3-alkilo oraz 3-arylosulfonylochinolin. [39-42]

Schemat 7



Reakcja kondensacji ketonów z izatyną w środowisku zasadowym (synteza Pfitzingera) jest jedną z najważniejszych modyfikacji syntezy Friedländera. Polega ona na zastąpieniu aldehydów *o*-aminobenzoesowych **L22**, które trudno otrzymać, pochodnymi izatyny **L31**. Pod wpływem alkaliów zostaje otwarty pierścień indolowy izatyny i powstaje anion kwasu *o*-aminofenyloglioksalowego, z którego w reakcji z ketonem powstają pochodne kwasu chinolino-4-karboksylowego. [34-36, 43]

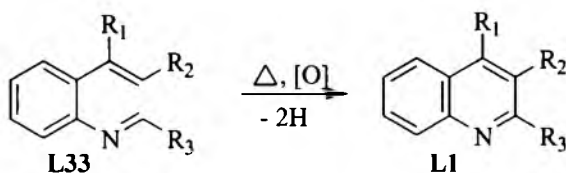
Schemat 8



#### 2.1.4. Reakcja termicznej cyklizacji *orto*-winyloamin

Reakcja termicznej cyklizacji *o*-winyloanilin **L33**, po której następuje dehydrogenacja, prowadzi także do otrzymania pochodnych chinolin **L1**. [34]

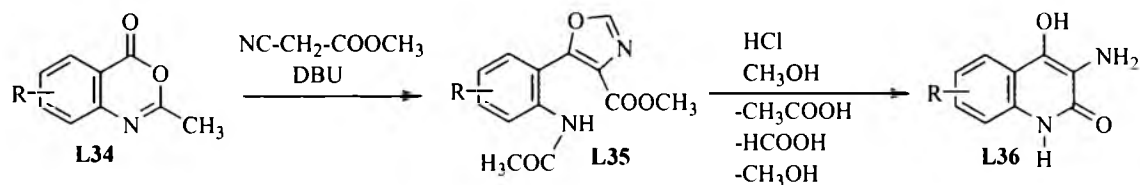
Schemat 9



#### 2.1.5. Przemiany pierścieni innych układów heterocyklicznych

3,4-Dipodstawione pochodne chinoliny mogą powstawać w przemianach pierścieni innych układów heterocyklicznych.

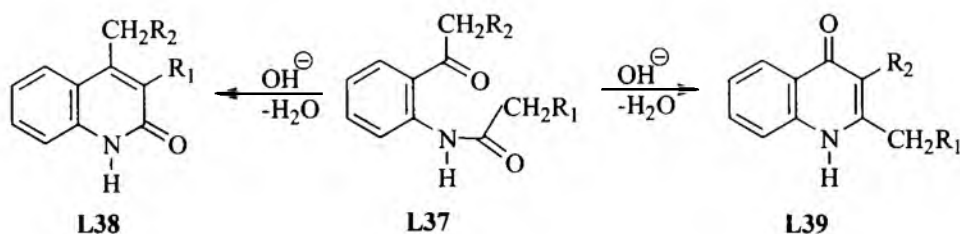
Schemat 10



W metodzie tej oksazynony **L34** mogą zostać przekształcone w chinolony typu **L36**, które należą do grupy 1,2-dihydrochinolin. Bardzo dobrym substratem do otrzymania 3-amino-4-hydroksy-2-chinolonu **L36** jest benzoksazynon **L34**. [34]

W podobny sposób można przeprowadzić cyklizację *o*-*N*-acyloaminoaryloketonów **L37** do odpowiednich 2(1*H*)- lub 4(1*H*)-chinolonów **L38** lub **L39**. [34]

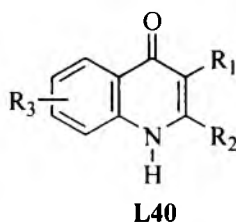
Schemat 11



### 2.1.6 Przemiany prowadzące do układów chinolonowych

Ze względu na wykorzystanie 1,4-dihydro-4-oksochinolin jako leków 4(1*H*)-chinolony **L40** stanowią istotną grupę pochodnych chinolin.

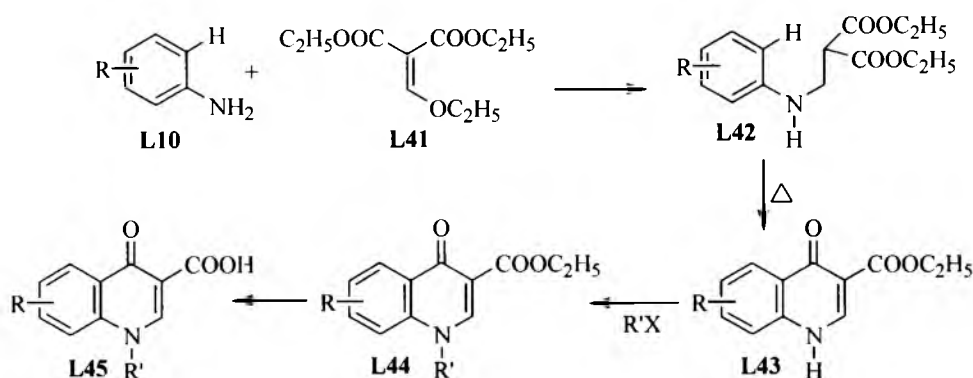
Schemat 12



1,4-Dihydro-4-okso-chinolina, czyli 4(1*H*)-chinolon

Ważną drogę do ich otrzymania stanowi metoda Gould'a-Jacobs'a. [44] W tej metodzie syntezy pochodne aminometylenomalonianowe **L42** otrzymuje się z odpowiednich pochodnych aniliny **L10** i etoksymetyleno-malonianu dietylowego **L41**.

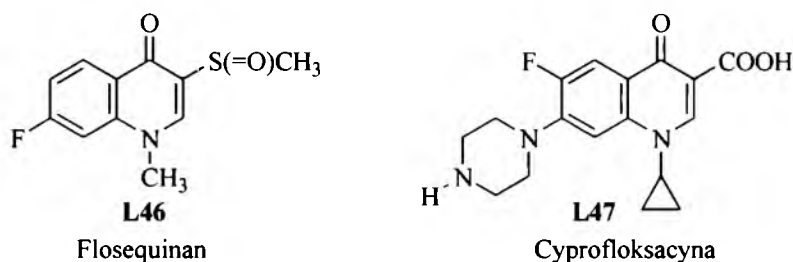
Schemat 13



Przez cyklizację pochodnych **L42**, otrzymuje się 4(1*H*)-chinolon **L43**, który poddaje się reakcji *N*-alkilowania lub *N*-arylowania. Końcowa hydroliza ugrupowania estrowego, prowadzi do odpowiedniego kwasu 4(1*H*)-chinolino-3-karboksylowego **L45**.

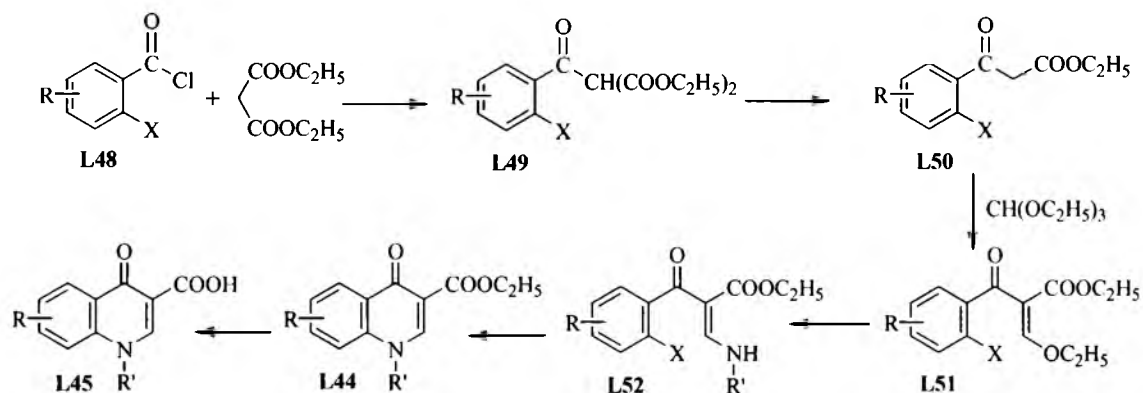
Metodą Gould'a-Jacobs'a można otrzymać m.in. flosequinan **L46** (czyli 7-fluoro-1-metylo-3-metylosulfinylo-4(1*H*)-chinolon), który jest lekiem o działaniu wazodylatacyjnym. [45]

Schemat 14



Poważnym ograniczeniem w wykorzystaniu metody Gould'a-Jacobs'a do otrzymywania *N*-podstawionych chinolonów jest reakcja alkilowania na endocyklicznym atomie azotu, która w wielu przypadkach przebiega niezadawalająco. [46] Podstawniki takie są niezbędne w przypadku związków, które wykazują wysoką aktywność przeciwdrobnoustrojową np. cyprofloksacyna **L47** (schemat 14). Jej synteza jest związana z wbudowaniem fragmentu *N*-cyklopropyloвого. Problem wprowadzania takiego fragmentu został rozwiązany w metodzie Grohe'go [46].

Schemat 15



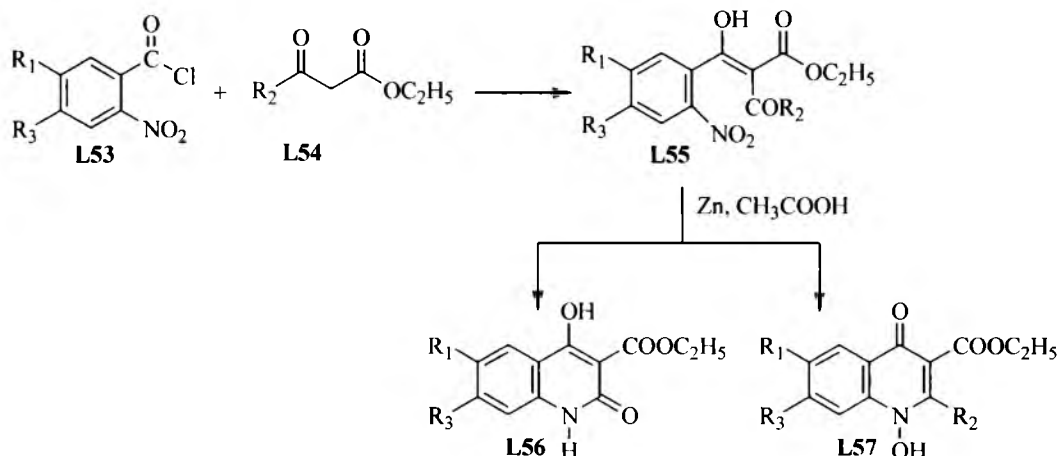
Polega ona na acylowaniu malonianu dietylowego przy pomocy odpowiednich chlorków benzoylowych **L48**. Otrzymane pochodne benzoilomalonianowe **L49** przeprowadza się w pochodne kwasu benzoilooctowego **L50**, a następnie w pochodne etoksywinyłowe **L51**, które poddaje się reakcji aminowania. Otrzymane pochodne **L52**

zawierają potrzebną grupę *N*-alkilową. Po cyklizacji związków **L52** otrzymuje się 1-podstawione 4(1*H*)-chinolony **L44**.

W analogiczny sposób otrzymuje się 1-arylo-4(1*H*)-chinolony.[47]

4(1*H*)-Chinolony można także otrzymać z produktów acylowania acetylooctanu etylu lub malonianu dietylu chlorkami kwasów 2-nitrobenzoesowych **L53**. Uzyskane pochodne acetylooctowe lub malonianowe poddaje się cyklizacji do odpowiednich struktur chinolonowych **L56**, **L57**. [48]

Schemat 16

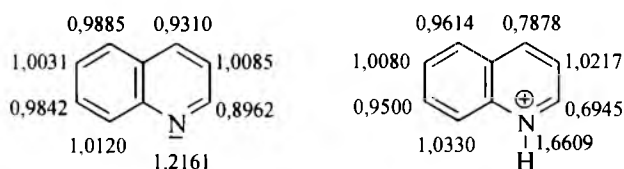


### 2.1.7 Reakcje chinoliny prowadzące do podstawionych chinolin i przekształcenia podstawników w cząsteczkach chinolin

Obecność heteroatomu w pierścieniu aromatycznym powoduje nieregularny rozkład gęstości elektronowej i w ten sposób wpływa na reaktywność cząsteczki i jej właściwości fizykochemiczne. [49]

Rozkład gęstości elektronowej dla cząsteczki chinoliny obliczony metodą Hückla orbitali molekularnych (HMO) (przedstawiony na schemacie 17) wskazuje na deficyt elektronów  $\pi$  w pozycjach 2 i 4, co zgadza się z przebiegiem reakcji substytucji nukleofilowej w tych pozycjach. [49]

Schemat 17



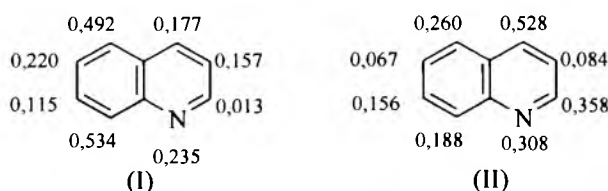
Obliczenia te pokazują wyższą gęstość elektronową w pozycjach 1, 8, 3 i 6 chinoliny, a w kationie chinoliniowym wzrost gęstości elektronowej w pozycji 3. Obliczone



wartości nie są zgodne z wynikami eksperymentalnymi, ponieważ substytucja elektrofilowa w środowisku protonowym zachodzi w pozycjach 5 i 8.[49]

Właściwości układów heteroaromatycznych lepiej przewiduje teoria orbitali granicznych. Zakłada ona, że reakcja powinna następować w pozycjach mających najwyższą gęstość elektronową na orbitalach granicznych, które są zdefiniowane w zależności od typu reakcji. Dla reakcji substytucji elektrofilowej brana jest pod uwagę gęstość elektronowa na najwyższych zajętych orbitalach granicznych (HOMO) (schemat 18 (I)), dla reakcji substytucji nukleofilowej na najniższych wolnych orbitalach (LUMO) (schemat 18 (II)), oraz dla reakcji rodnikowej gęstości elektronowe na obu orbitalach.[49]

Schemat 18

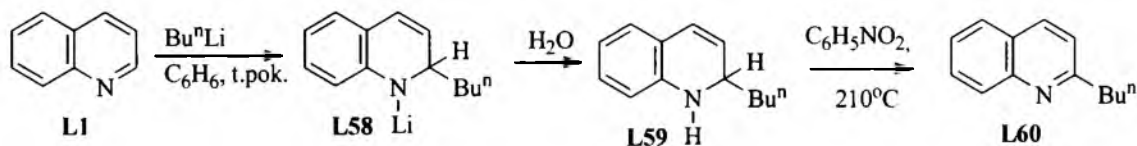


Największa gęstość elektronów granicznych dla reakcji substytucji elektrofilowej (schemat 18 (I)) w cząsteczce chinoliny występuje w pozycjach 5 i 8, a dla reakcji substytucji nukleofilowej (schemat 18 (II)) w pozycjach 2 i 4. [49] Uzyskane wartości pozostają w zgodzie z reaktywnością chemiczną cząsteczki chinoliny.

### 2.1.7.1 Reakcje z odczynnikami nukleofilowymi

Reakcje ze związkami alkilo- i arylolitowymi prowadzą prawie wyłącznie do produktów addycji 1,2, z niewielką ilością produktów addycji 1,4. Utworzone *N*-lito-1,2-dihydrochinoliny **L58** ulegają hydrolizie do odpowiednich 1,2-dihydrochinolin, które następnie pod wpływem łagodnych czynników utleniających (np. nitrobenzen) zostają przekształcone w 2-alkilo- lub 2-arylochinoliny **L60**. [34-36]

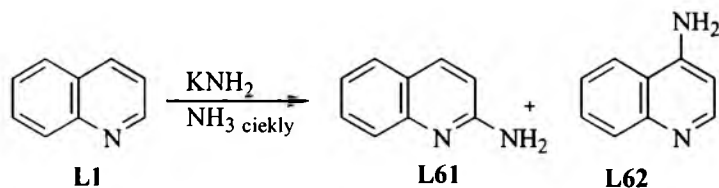
Schemat 19



Chinolina reaguje szybko z amidkiem potasu w ciekłym amoniaku dając mieszaninę produktów przyłączenia przy C-2 i C-4 w stosunku 3:1 (**L61**:**L62**). W temp. pokojowej tworzy się 2-aminochinolina **L61**, w tych warunkach nie powstaje

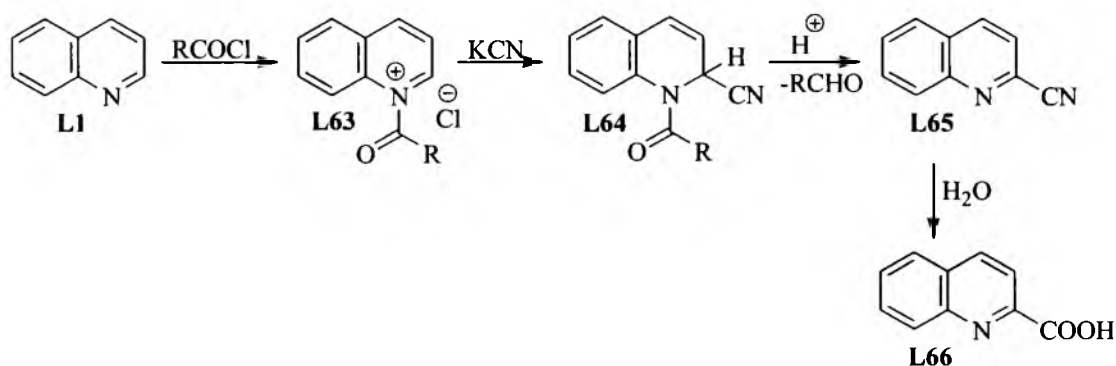
4-aminochinolina. Gdy podstawienie nie jest możliwe przy C-2 wtedy produktem reakcji jest 4-aminochinolina **L62**. [34-36]

Schemat 20



Reakcja chinoliny z cyjankami w obecności czynników acylujących, znana jako reakcja Reissert'a, prowadzi do otrzymania *N*-acylo-2-cyano-1,2-dihydrochinoliny **L64**, której hydroliza w środowisku kwaśnym pozwala na otrzymanie kwasu chinolino-2-karboksylowego **L66**. [34]

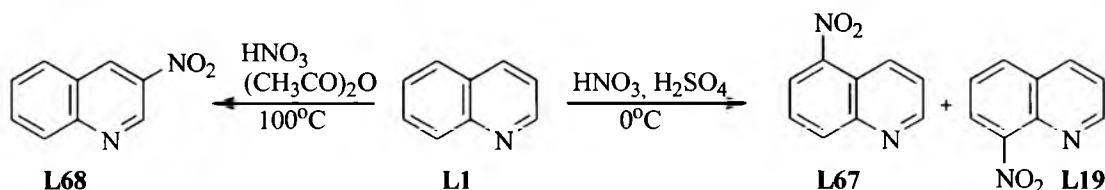
Schemat 21



#### 2.1.7.2 Reakcje substytucji elektrofilowej

Nitrowanie chinoliny zachodzi łatwo i z dobrą wydajnością, prowadzi do otrzymania mieszaniny 5- i 8-nitrochinoliny **L67** i **L19**. Reakcja polega na elektrofilowym ataku cząstek nitrujących na kation chinoliniowy.

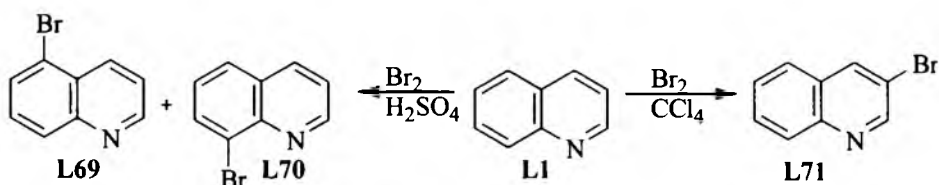
Schemat 22



Natomiast w wyniku nitrowania chinoliny w bezwodniku octowym powstaje z niewielką wydajnością 3-nitrochinolina **L68** wraz z nieznaczną ilością mieszaniny 6- i 8-nitrochinoliny. Duża część chinoliny pozostaje niezmieniona i powstają również produkty trudne do zidentyfikowania. [34-36]

Wprowadzając brom do nadmiaru chinoliny w środowisku stężonego kwasu siarkowego zawierającego siarczan srebra otrzymuje się z dobrą wydajnością mieszaninę 5-bromo i 8-bromochinoliny **L69** i **L70**. [34-36]

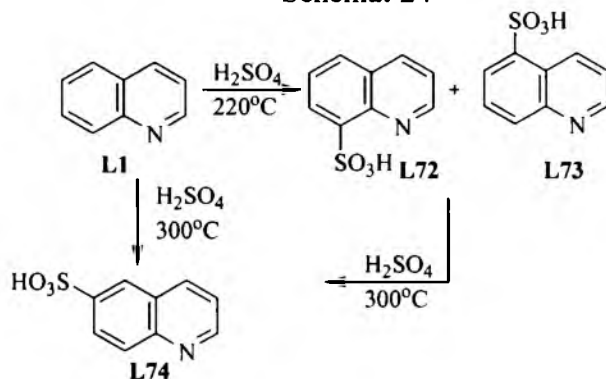
Schemat 23



W reakcji chinoliny z bromem w roztworze czterochlorku węgla lub monochlorku siarki otrzymuje się z dobrą wydajnością 3-bromochinolinę **L71**. Przypuszczalnie reakcja przebiega poprzez etapy przyłączenia i eliminacji. [34-36]

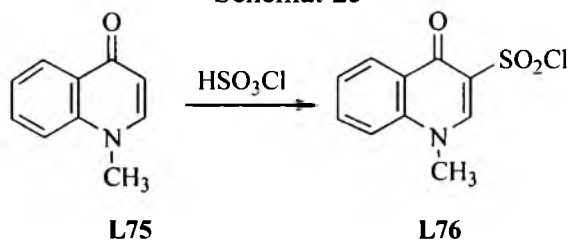
Sulfonowanie chinoliny **L1** prowadzi do kwasu 8-chinolinosulfonowego **L72** z niewielką domieszką izomeru **L73**. Produktem reakcji prowadzonej w bardzo wysokich temperaturach jest kwas 6-chinolinosulfonowy **L74**, lecz w tych warunkach kwasy 5- i 8-chinolinosulfonowe przegrupowują się do kwasu 6-chinolinosulfonowego. [34-36]

Schemat 24



Reakcja sulfonowania 1-metylo-4(1*H*)-chinolonu **L75** kwasem chlorosulfonowym prowadzi do chlorku 1-metylo-4(1*H*)-chinolono-3-sulfonylowego **L76**. [50]

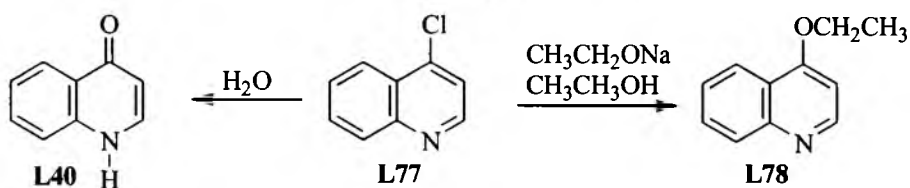
Schemat 25



### 2.1.7.3 Przekształcenia chloro i alkilopochodnych chinolin

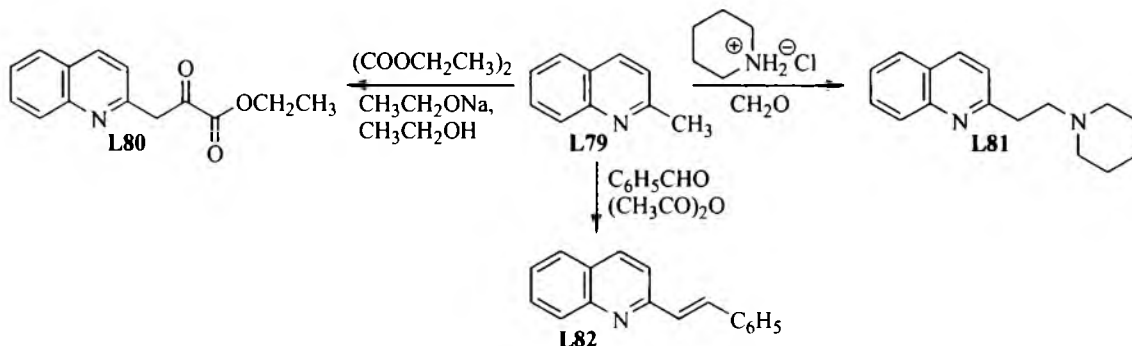
4-Chlorochinolina **L77** reaguje łatwo z odczynnikami nukleofilowymi. Można ją przekształcić w alkoksylowe pochodne **L78** lub zhydrolizować do odpowiednich chinolonów **L40**. [31, 34, 35, 51]

Schemat 26



2-Alkilochinoliny **L79** ulegają odprotonowaniu przy atomie węgla sąsiadującym z pierścieniem i następnie reakcji kondensacji [34], jak np.

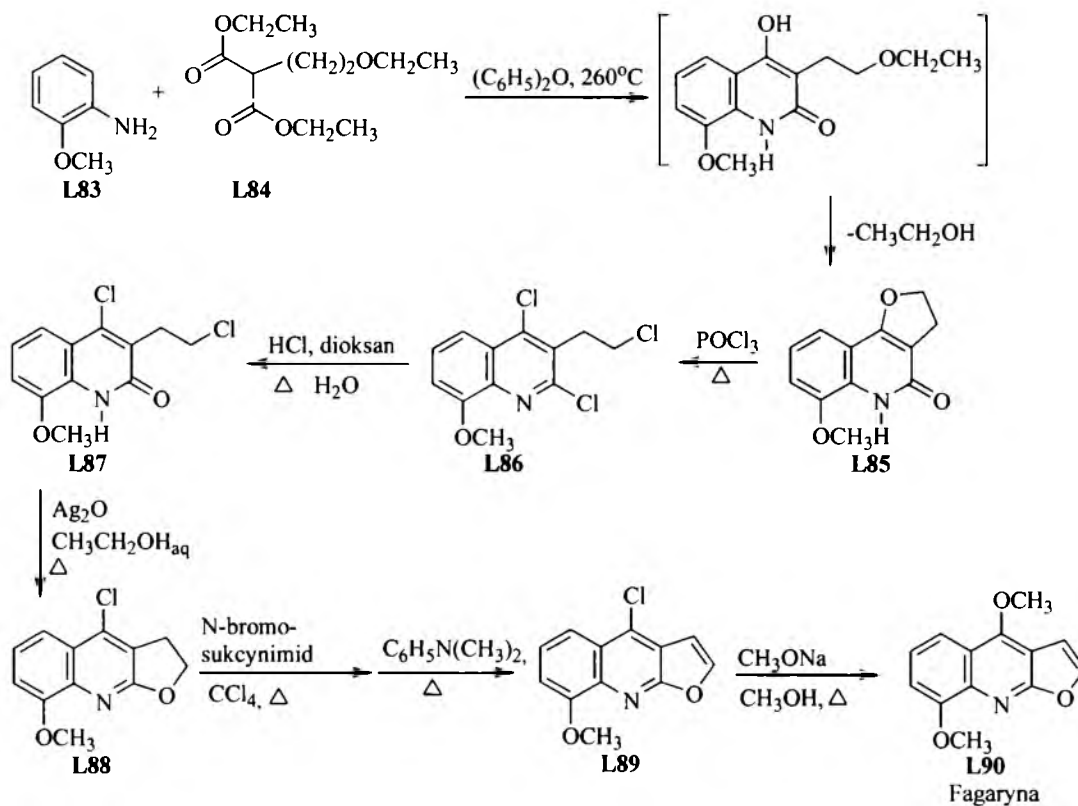
Schemat 27



Podobnym przemianom ulegają także odpowiednie 4-alkilochinoliny. [34]

Otrzymywanie alkaloidu -  $\gamma$ -fagaryny **L90**, jest ciekawym przykładem ilustrującym wykorzystanie przemian, jakim mogą ulegać podstawniki chinoliny. [34]

Schemat 28



#### 2.1.7.4 Otrzymywanie 4-aryloksychinolin i ich przemiany

Podstawowymi substratami w syntezie 4-aryloksychinolin **L92** są 4-chlorochinoliny **L77** i fenole **L91**. W zależności od właściwości pochodnej fenolowej reakcję przeprowadza się bezpośrednio z 4-chlorochinoliny i fenolu lub poprzez zastosowanie akceptora chlorowodoru np. 4-dimetyloaminopirydyny.

Wyróżnić można cztery przypadki tych syntez:

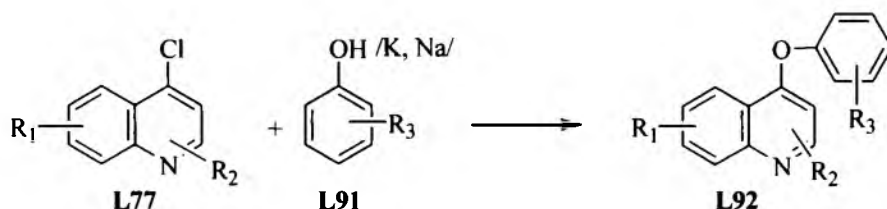
A bezpośrednio z 4-chlorochinoliny i fenolu wobec nadmiaru fenolu lub w roztworze diglymu lub glikolu dietylenowego lub DMSO i in. [9, 10, 11, 52-55]

B z 4-chlorochinoliny i fenolu wobec akceptora chlorowodoru np. 4-dimetyloaminopirydyny [10, 56]

C z 4-chlorochinoliny i fenolanu potasu lub sodu [12, 13, 53- 55]

D z 4-chlorochinoliny i fenolu w obecności Cu, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i aktywacji mikrofalami [57]

Schemat 29

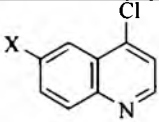
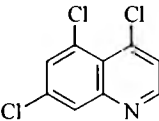
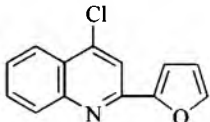

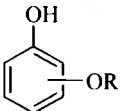
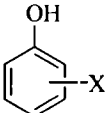
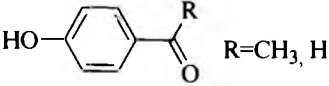
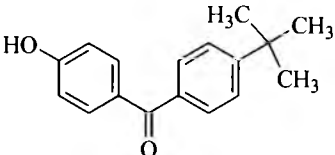


Chlorochinoliny oraz fenole, które zostały wykorzystane w wyżej wymienionych syntezach przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

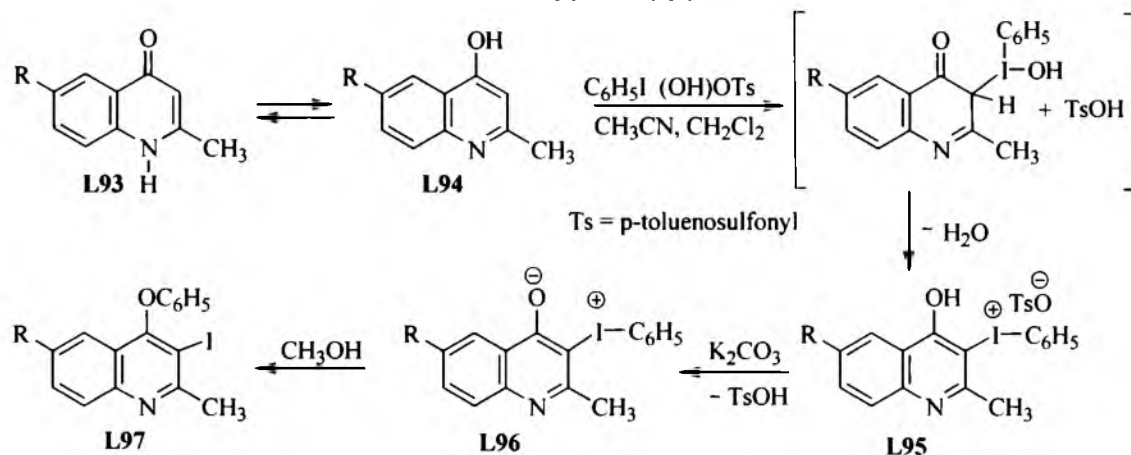
Pochodne 4-chlorochinolinowe i fenole wykorzystywane w syntezie 4-aryloksychinolin.

4-Chlorochinoliny	Metoda	Literatura
4-chlorochinolina 	A, C D	[55] [57]
4-chloro-6,7-dimetoksychinolina 	A B	[10,11] [10]
4-chlorochinaldyny 	A	[52-54]
4-chloro-6-jodo(lub 6-bromo)chinolina	C	[12]

		
4,5,7-trichlorochinolina	A	[9]
	C	[13]
4-chloro-2-(2-furanylo)chinolina	B	[56]
		
Fenol	Metoda	Literatura
fenol 	A B C D	[10,11,52] [10] [12,13,54] [57]
alkoksyfenole (w tym 3,4-dimetoksyfenol)	A B C	[10,11] [10] [53]
		
alkilofenole	A B C	[10,11] [10] [53]
	A C	[9,11] [13, 53]
nitrofenole	A C	[11, 55] [54, 55]
	B	[56]
4-hydroksy-4'- <i>t</i> -butylobenzofenon	A	[11]
		

Opisano także ciekawy przypadek syntezy 4-fenoksychinolin **L97**, które mogą powstawać w reakcjach odpowiednich 4-chinolonów **L93** z solami jodowymi. Najważniejszym etapem tej metody jest migracja grupy fenylowej z odpowiedniej soli jodowej na ujemnie naładowany anion typu fenolanowego. [58]

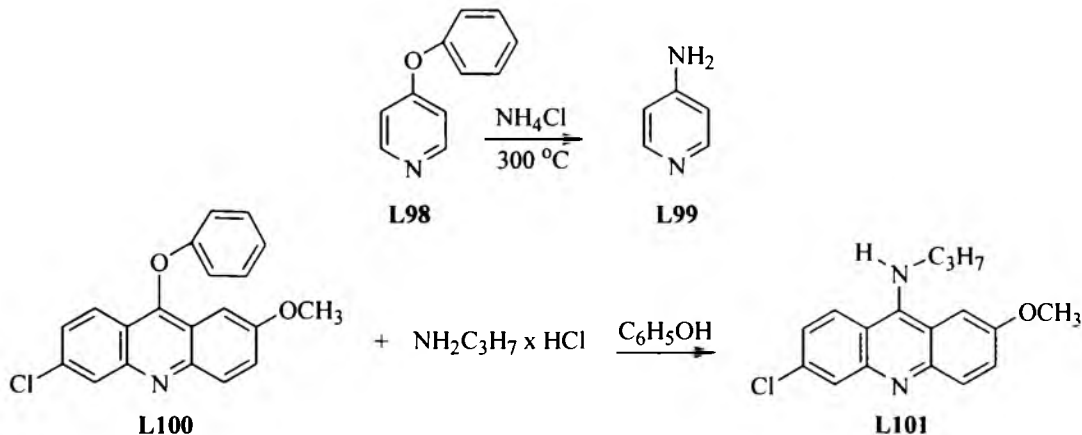
Schemat 30



### Reakcje 4-fenoksychinolin

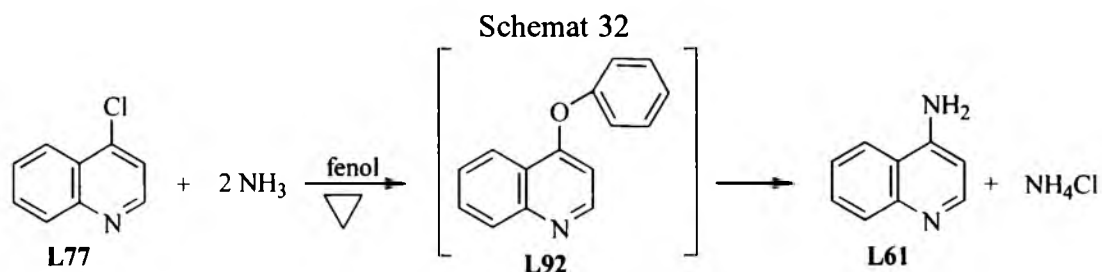
Jedną z najważniejszych z reakcji grupy fenoksyłowej jest jej wymiana na grupę aminową, co potwierdzają reakcje przeprowadzone na 4-fenoksypirydynie **L98** [59-60], 4-fenoksychinolinie (schemat 31, 32) [55], a także na 9-fenoksyakrydynie **L100**. [61-62]

Schemat 31



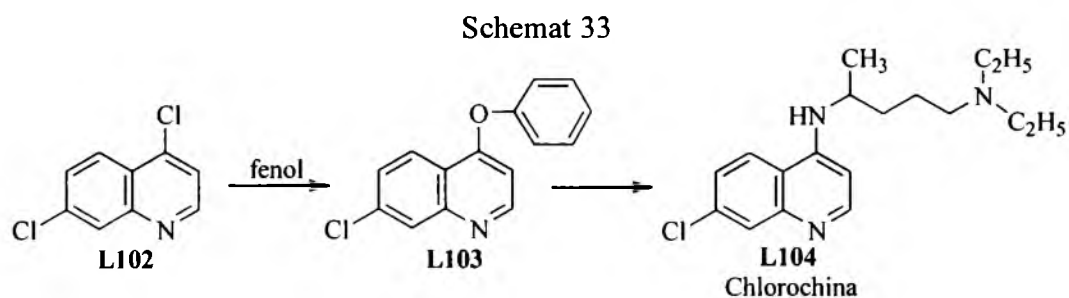
Szczególne znaczenie ma metoda fenolowa syntezy 4-aminochinolin. Polega ona na rozpuszczeniu chlorowcopochodnej typu **L77** w fenolu, co prowadzi do 4-fenoksychinoliny **L92**, która po wprowadzeniu amoniaku do środowiska reakcji ulega konwersji do 4-aminochinoliny.

Reakcję tę przeprowadza się w temperaturze 120°C wobec nadmiaru fenolu. W ten sposób można otrzymać 4-aminochinolinę **L61**, która nie powstaje w wyniku bezpośredniego aminowania 4-chlorochinoliny **L77** przy pomocy amoniaku. [52, 66]



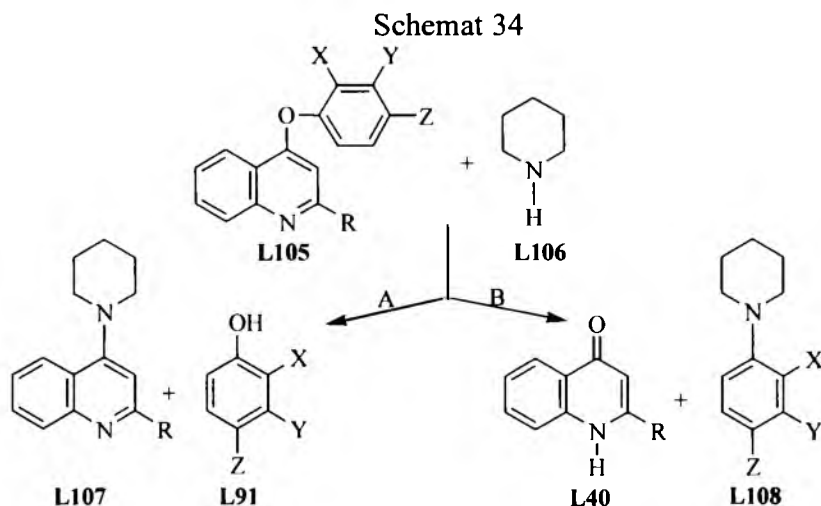
Niektóre z 6- i 8-alkoksypochodnych 4-chloro-2-metylochinolin również nie ulegają bezpośredniemu aminowaniu w układzie etanol - amoniak, podobnie jak 4-chlorochinolina. Do aminowania tych związków stosuje się metodę fenolową. [52, 63-65]

Syntezę chlorochiny **L104**, znanego leku przeciwmalarycznego, przeprowadza się także przez stadium fenoksychinoliny **L103**, która ulega łatwiej aminowaniu, niż odpowiednia 4,7-dichlorochinolina **L102**. [14]



Reakcje aromatycznej substytucji nukleofilowej 4-aryloksychinolin **L105** z niektórymi bardziej rozgałęzionymi aminami mogą przebiegać dwoma ścieżkami, w zależności od charakteru odchodzącej grupy aryloksylowej.

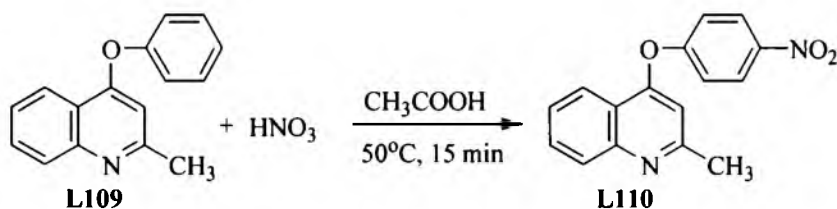
Produktami reakcji z aminami, takimi jak piperydyna **L106** mogą być 4-piperidylochinolina **L107** i odpowiedni fenol **L91** (ścieżka A), albo 4-chinolon **L40** i *N*-piperidylobenzen **L108** (ścieżka B). [55]





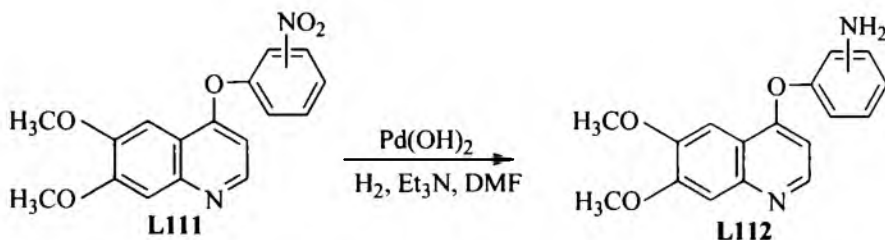
Przykładem reakcji 4-aryloksychinolin przebiegającymi bez naruszania wiązania eterowego jest reakcja nitrowania. Zachodzi ona w jednostce aryloksylowej i w przypadku związku **L109** prowadzi do 4-(4-nitrofenoksy)-2-metylochinoliny **L110**. [54]

Schemat 35



Nitrofenoksychinoliny **L111** mogą zostać zredukowane do pochodnych aminowych **L112** bez naruszania grupy fenoksyłowej. Redukcja następuje w temperaturze pokojowej, pod wpływem wodorotlenku palladu osadzonego na nośniku węglowym, przy użyciu wodoru i trietyloaminy w dimetyloformamidzie. [11]

Schemat 36



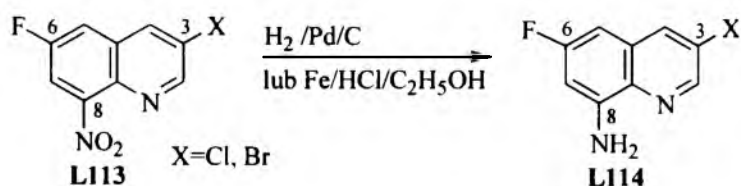
#### 2.1.7.5 Wykorzystanie nitrochinolin do syntez innych pochodnych chinolin

Pochodne nitrowe mają pośrednie zastosowania jako substraty do syntez innych pochodnych chinoliny.

Jedną z najbardziej powszechnych reakcji nitrozwiązków jest ich redukcja do amin.

Najczęściej wykorzystuje się katalityczną redukcję gazowym wodorem (np. wobec palladu na węglu aktywnym) [67, 68] lub używa się mieszaniny kwasu solnego z żelazem, cyną. [67, 69-70]

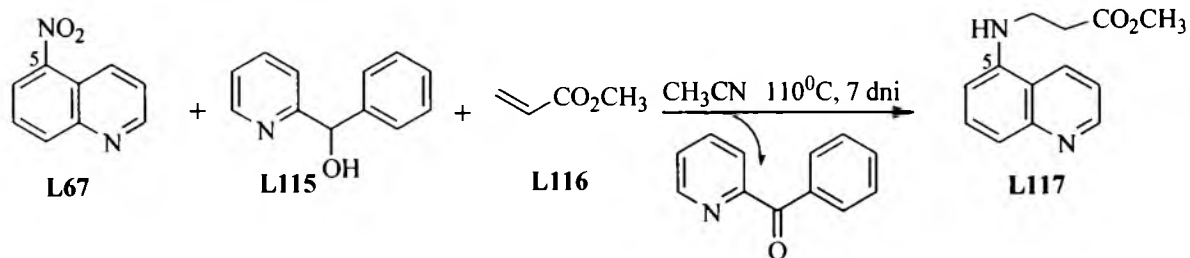
Schemat 37



Wśród nowych metod można wyróżnić redukcję za pomocą polimetylohydrosiloksilanu wobec jodku potasu i octanu palladu. Pozwala ona na szybkie (30 min.) przeprowadzenie reakcji redukcji w temperaturze pokojowej. [71]

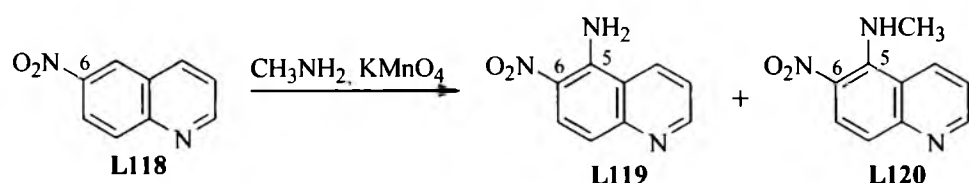
Reakcję redukcji grupy nitrowej z jednoczesną *aza*-addycją Michaela do akrylanu metylu **L116** przeprowadzono m. in. na 5-nitrochinolinie **L67**. Reakcja z (2-pirydylo)fenylolem etanolem **L115** i akrylanem metylu prowadzi do otrzymania 3-(5-chinolinoamino)propionianu metylu **L117**. [72]

Schemat 38



Obszerną grupę reakcji nitrochinolin stanowią reakcje zastępczego podstawienia nukleofilowego (VNS), w których możliwe jest wprowadzanie do cząsteczki chinoliny dodatkowych podstawników w pozycję *orto* lub *para* względem grupy nitrowej. [73] 3-, 5-, 6-, 7- i 8-nitrochinoliny reagują z metyloaminą i manganianem (VII) potasu (LMA/PP) z wytworzeniem metyloamino-podstawionych nitrochinolin **L119** i **L120** [74] np.:

Schemat 39



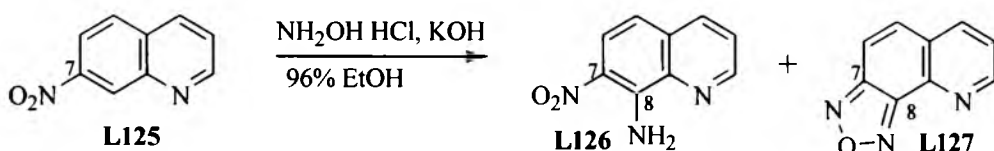
Reakcja aminowania 5-nitrochinolin **L67** z użyciem *N*-tetrametylenotiocarboamidoilosulfenamidu **L121** prowadzi do otrzymania 6- lub 8-amino-5-nitrochinolinę **L122** i **L123**. W mieszaninie stwierdzono również obecność 5-nitrozochinoliny **L124**. [75]

Schemat 40



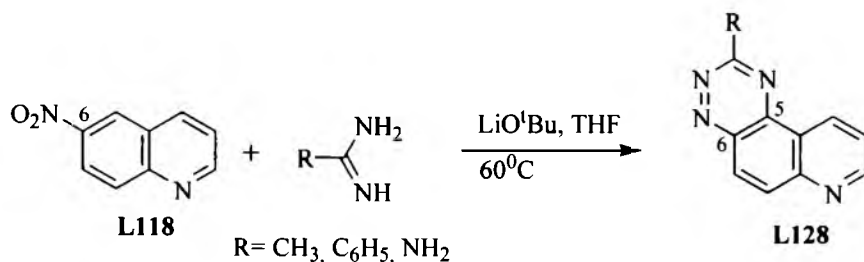
Reakcje nitrochinolin z hydroksyloaminą w obecności wodorotlenku potasu prowadzą do furazanochinolin **L127** oraz pochodnych nitrochinolin z grupą aminową w pozycji *orto* i/lub *para* **L126**. [76]

Schemat 41



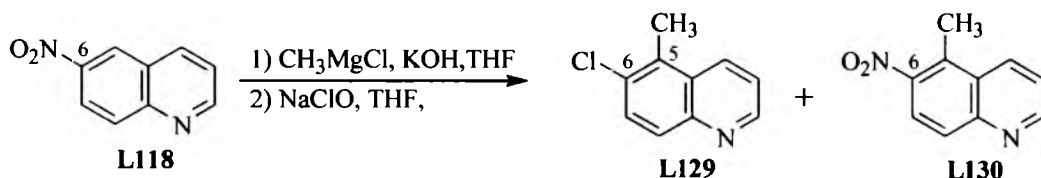
W przypadku reakcji nitrochinolin z guanidyną lub podstawionymi amidynami następuje cyklokondensacja, która prowadzi do otrzymania 2-amino, 2-metylo, lub 2-fenylchinolinotriazyny **L128**. [77]

Schemat 42



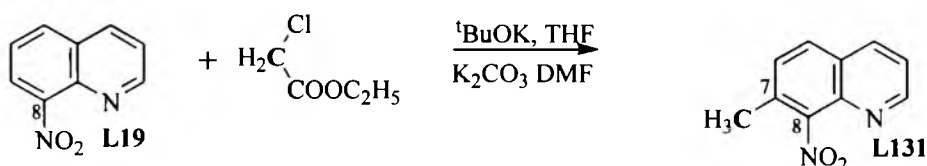
W reakcja 6-nitrochinoliny **L118** ze związkiem Grignarda (np. chlorkiem metylomagnezowym) a następnie z chloranem (I) sodu powstaje 6-chloro-5-metylochinolina **L129** oraz 5-metylo-6-nitrochinolina. [78]

Schemat 43



Reakcja zastępczego podstawienia nukleofilowego (VNS) umożliwia wprowadzenie do cząsteczki chinoliny **L19** grupy metylowej w reakcji związku **L19** z chlorooctanu etylu. [79] Źródłem grupy metylowej jest grupa metylenowa chlorooctanu etylu.

Schemat 44



Reakcja 6-nitrochinoliny **L118** z cyjanooctanem etylu w obecności wodorotlenku potasu lub cyjanku potasu prowadzi do powstania 6-etoksaliloaminochinolino-5-karbonitrylu **L132**. [80]

Schemat 45



Z przeglądu piśmiennictwa na temat przemian i syntez chinolin wynika:

1. Nitrochinoliny mogą być otrzymywane w reakcji nitrowania chinolin, oraz w reakcjach cyklizacji np. w reakcji Skraupa z odpowiednich nitroanilin.[34-36]
2. W reakcjach cyklizacji możliwe jest otrzymanie 5-, 6- lub 8-aryloksychinolin [81-82] natomiast 4-aryloksychinoliny można otrzymywać tylko w wyniku podstawienia atomu chlorowca grupą aryloksylową.[55]

## 2.2 Zastosowanie i znaczenie biologiczne wybranych pochodnych chinoliny

Pochodne chinoliny są stosowane jako barwniki lub pigmenty, z których najważniejsze to barwniki cyjaninowe. Niektóre z nich były używane jako pierwsze sensybilizatory emulsji fotograficznych (m.in. czerwień etylowa, pinocyjanol). Wśród barwników wyróżnić można także żółcień chinolinową, którą używa się do wyrobu farb i werniksów. [35, 36]

Zastosowania chinoliny w technice [36] może wzrosnąć ze względu na rozwój organicznej elektrotechniki. [84] Jednym z pierwszych materiałów w budowie organicznych diod elektroluminescencyjnych (OLED) był chelat 8-hydroksychinoliny z glinem. [85, 86] Obecnie rośnie zainteresowaniem pochodnymi 1-*H*-pirazolo-[3,4*b*]-chinoliny, które mają zdolność do transportowania elektronów i emitowania światła, dlatego stanowią dobry materiał do budowy diod OLED.[86]

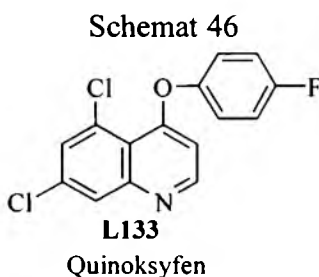
Pochodne chinoliny posiadające właściwości elektroluminescencyjne znalazły praktyczne zastosowanie w budowie najnowszej generacji organicznych elementów elektronicznych (diody, tranzystory, ogniwa, lasery itp.). [86]

Ponadto 8-hydroksychinolina jest ważnym odczynnikiem analitycznym, która umożliwia oznaczenie ok. 30 kationów, poprzez tworzenie z nimi trudno rozpuszczalnych połączeń wewnątrzcząsteczkowych. [87-88]

## 2.2.1 Znaczenie biologiczne 4-aryloksychinolin

### 2.2.1.1 Środki ochrony roślin

Największą i najważniejszą grupę spośród biologicznie aktywnych 4-fenoksychinolin stanowią środki ochrony roślin. Najbardziej znanym związkiem należącym do klasy fenoksychinolin jest quinoksyfen: 5,7-dichloro-4-(4-fluorofenoksy)chinolina **L133**. Stosowany jest on w zwalczaniu infekcji zbóż powodowanych *Mączniakiem prawdziwym* (*Blumeria graminis* syn *Erysiphe graminis*). [2]

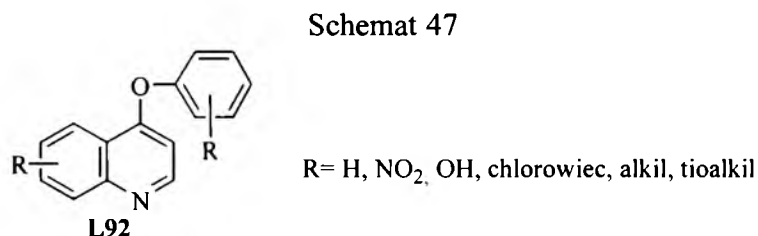


Quinoksyfen jest specyficznym fungicydem, stosowanym w ochronie zbóż, ale też winorośli i warzyw. Nie wykazuje oporności krzyżowej z innymi środkami pleśniobójczymi takimi jak np.: azole czy triadimenol [3], a komórki *Mączniaka prawdziwego* nie tracą wrażliwości na quinoksyfen nawet przy długoterminowym stosowaniu tego środka. [2]

Quinoksyfen jest przyjazny dla środowiska, posiada odmienny mechanizm działania w porównaniu do dotychczas rozpowszechnionych fungicydów. [4]

Pozostałości quinoksyfenu wykryto w świeżych winogronach i produktach ich obróbki, głównie w winie. Istotny zatem stał się proces oczyszczenia wina z pozostałości quinoksyfenu. Odkryto, że drożdże częściowo powodują degradację pestycydów, a po ostatnim etapie fermentacji wino nie zawiera wykrywalnych ilości quinoksyfenu. Ponadto podwójna destylacja cieczy otrzymanych w procesie wytwarzania wina, całkowicie usunęła nawet minimalne ilości quinoksyfenu. [5-7]

Mieszanki fungicydów mogą zawierać oprócz quinoksyfenu również inne komponenty 4-fenoksychinolinowe. W skład mieszanin synergistycznych często też wchodziły związki przedstawione na schemacie 47. [6, 8]

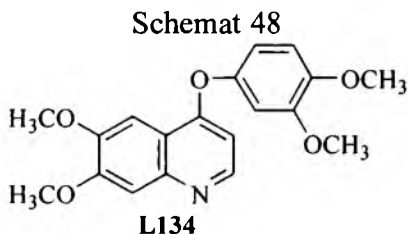


### 2.2.1.2 Związki farmakologicznie aktywne

4-Aryloksychinoliny mogą być pośrednio i bezpośrednio wykorzystane do otrzymywania związków biologicznie czynnych, w tym także leków.

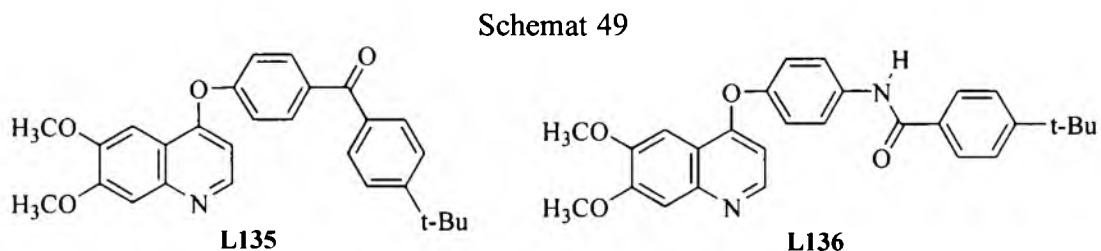
Niektóre pochodne 4-fenoksychinolin stały się obiektem zainteresowania, jako inhibitory autofosforylacji receptora PDGF. Daje to nadzieję na zastosowanie ich w leczeniu złośliwych i niezłośliwych chorób nowotworowych. [11]

Jednym z silnych i wysoce selektywnych inhibitorów fosforylacji receptora PDGF-R jest 6,7-dimetoksy-4-(3,4-dimetoksyfenoksy)chinolina **L134**. [11]



Czynnik PDGF uczestniczy w różnych procesach fizjologicznych takich jak rozwój embrionalny, gojenie ran. Jednakże, nadmierna ekspresja czynnika PDGF i/lub jego receptorów może być przyczyną licznych procesów patofizjologicznych, takich jak powstawanie różnych form nowotworów, miażdżyca naczyń, reumatoidalne zapalenie stawów, zwłóknienie płuc i szpiku, stwardnienie kłębków nerkowych oraz nieprawidłowy proces gojenia ran. [10]

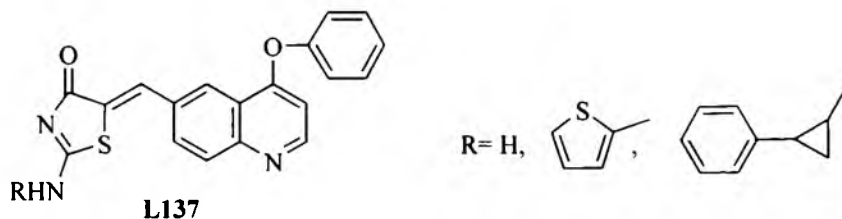
Kolejne dwa nowe związki, zawierające fragment benzoilowy (związek **L135**) lub benzamidowy (związek **L136**) w pozycji 4 grupy fenoksyłowej w 4-fenoksychinolinie wykazują wysoką selektywność względem receptorów PDGF-R, EGF-R oraz kinazy tyrozynowej i serynowo-treoninowej. [11] Obecne badania świadczą o tym, że związek **L135** zawierający fragment benzoilowy przynosi poprawę w leczeniu stwardnienia kłębków nerkowych i jest mało toksyczny. [11]



Wśród potencjalnych leków znajdują się pochodne tiazolinonowe 4-fenoksychinoliny **L137** wykazujące antyproliferacyjną aktywność wobec CDKs. CDKs to cyklinozależne kinazy należące do rodziny kinaz serynowo-treoninowych,

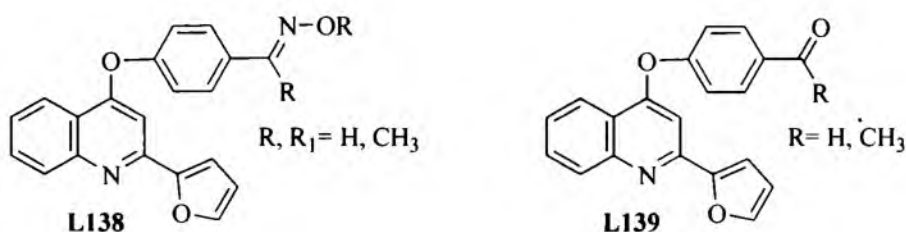
które biorą udział w regulacji cyklu procesów związanych z podziałem komórki. Dysregulacja aktywności kinaz jest częstą przyczyną chorób, zwłaszcza nowotworowych.[12]

Schemat 50



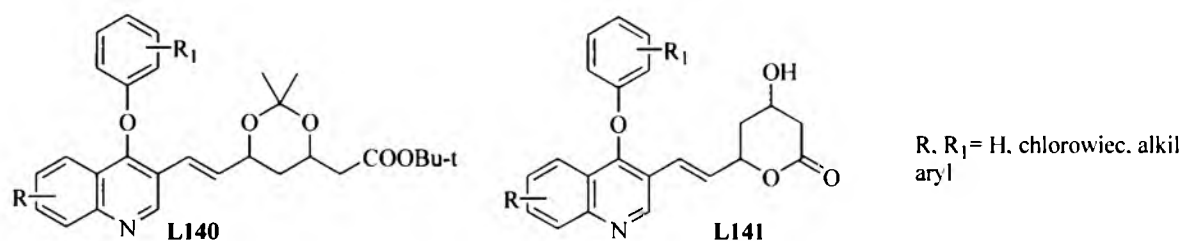
Fragment 4-fenoksychinolinowy występuje także w pochodnych 2-(furan-2-yl)-4-fenoksychinolinowych **L138**, **L139**, które wykazują działanie przeciwzapalne i przeciwwgorączkowe. [56]

Schemat 51



W trakcie badań nad zespołem zaburzeń metabolicznych objawiających się podwyższonymi poziomami frakcji cholesterolu i triglicerydów w surowicy krwi (hiperlipidemia) odkryto aktywne 4-fenoksychinoliny **L140**, **L141**, posiadające właściwości hamujące wobec reduktazy HMG CoA – enzymu odpowiedzialnego za ilość syntezowanego cholesterolu w wątrobie. [13]

Schemat 52

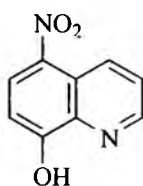


### 2.2.2 Znaczenie biologiczne nitrochinolin

Z licznych przeprowadzonych badań wynika, że nitrochinoliny oraz ich pochodne wykazują dużą aktywność biologiczną i szerokie zastosowanie farmakologiczne.

5-Nitro-8-hidroksychinolina **L142** (*nitroxolina*) jest antybiotykiem, który wykazuje działanie bakteriostatyczne w stosunku do *Mycobacterium bovis* oraz bakterii z rodzaju *Bacillus*. [16]

Schemat 53



L142

Stwierdzono także skuteczność działania *nitroxoliny* w zakażeniach przewodu moczowego wywołanych przez *Escherichia coli*. [17]

Badania nad pochodnymi nitrochinolin wykazały, że obecność w cząsteczce chinoliny grupy nitrowej w pozycji 8, ma istotny wpływ na działanie danego związku jako potencjalnego leku przeciwgruźliczego. Wysoką aktywność w stosunku do *Mycobacterium tuberculosis* wykazują 4-etylo-5-heptyloksy-6-metoksy-8-nitrochinolina **L143** oraz 2,5-dicykloheksylo-8-nitrochinolina **L144**. [24]

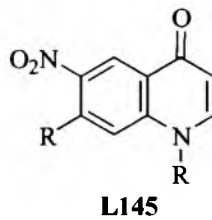
Schemat 54



L143



L144

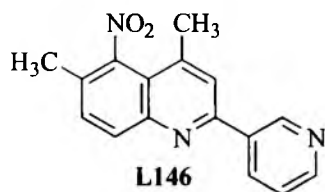


L145

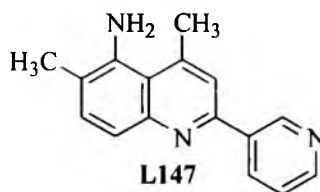
Aktywność wobec prątków (*Mycobacterium tuberculosis* i *Mycobacterium avium complex*) posiadają także 6-nitro-4-chinolony **L145**. Niektóre z nich silniej działają na bakterie Gram-dodatnie niż ciprofloksacyna i ofloksacyna. [18]

4,6-Dimetylo-5-nitro(amino)-2-pirydylochinoliny **L146** i **L147** wykazują aktywność przeciwko parazytom. Mogą okazać się skutecznymi terapeutykami w leczeniu zakażeń dróg moczowych oraz śpiączki afrykańskiej. [19]

Schemat 55



L146

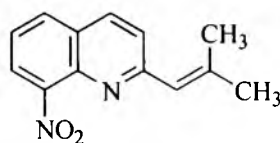


L147

Wśród 8-nitropochodnych chinoliny znajdują się także [2-(1-chloro-2-metylopropenylo)]-8-nitrochinolina **L148** oraz [2-(2-metylopropenylo)]-8-nitrochinolina **L149** o potencjalnej aktywności przeciwwirusowej i przeciwko parazytom. [20]

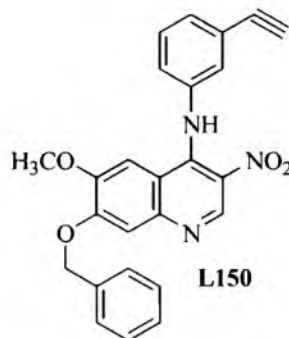
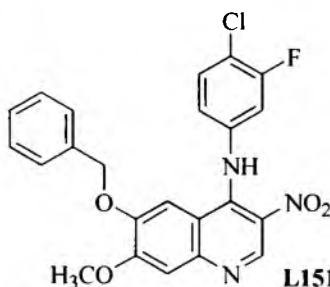
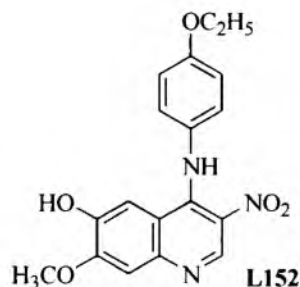


Schemat 56

**L148****L149**

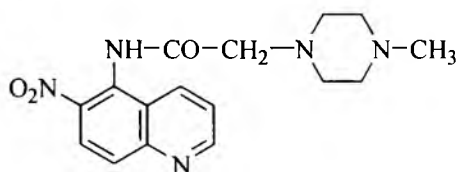
Przeprowadzono badania nad nową klasą związków przeciwnowotworowych, które w swojej cząsteczce zawierają fragment 3-nitrochinolinowy. Działanie związków przebadano pod kątem aktywności antyproliferacyjnej wobec ludzkich komórek raka naskórkowego oraz komórek raka piersi, które cechują się nadmierną ekspresją receptora EGFR.[25] Wyniki badań wskazują na to, że wprowadzanie do cząsteczki 3-nitrochinoliny grup alkoksylowych w pozycje 6 i/lub 7 oraz fragmentu anilinowego (związki typu **L150**, **L151** i **L152**) prowadzi do otrzymania nowych obiecujących związków przeciwnowotworowych. [25]

Schemat 57

**L150****L151****L152**

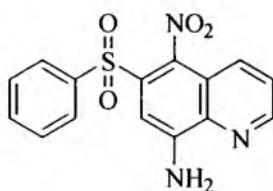
Pochodne 6-nitrochinolin posiadają działanie miejscowo znieczulające oraz przeciwyrtmiczne. Przykładem takiej pochodnej jest 6-nitro-5-[1-okso-2-(N-metylopiperazyn-1-yl)-etyloaminochinolina **L153** [23].

Schemat 58

**L153**

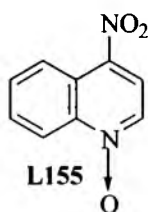
Przeprowadzono badania dotyczące skuteczności użycia pochodnych nitrochinolin w zwalczaniu otyłości. Związkiem zmniejszającym apetyt i tym samym powodującym spadek masy ciała okazała się 8-amino-5-nitro-6-fenylosulfonylochinolina **L154**. [21]

Schemat 59

**L154**

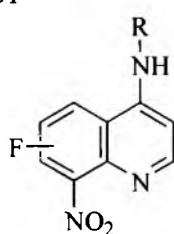
Wiele publikacji zawiera informacje dotyczące *N*-tlenku 4-nitrochinoliny **L155**. Tlenek ten jest stosowany jako układ referencyjny do badania genotoksyczności. Przeprowadzone badania potwierdziły jego decydujący wpływ na powstawanie raka języka u szczurów. [22]

Schemat 60

**L155**

Niektóre nitrochinoliny i ich fluoropochodne typu **L156** i **L157** były badane pod kątem mutagenności na bakteriiach *Salmonelli*. Doświadczenia wskazują na wyraźny wzrost mutagenności nitrochinoliny mającej podstawnik fluorowy w pozycji *para* względem grupy nitrowej. Wyniki uzyskane w przeprowadzonych badaniach pozwalają zastosować atom fluoru w danej pozycji cząsteczki jako narzędzie do oceny mutagenności względem organizmów żywych oraz lepszego poznania mechanizmów mutacji. [26, 27]

Schemat 61

**L156****L157**

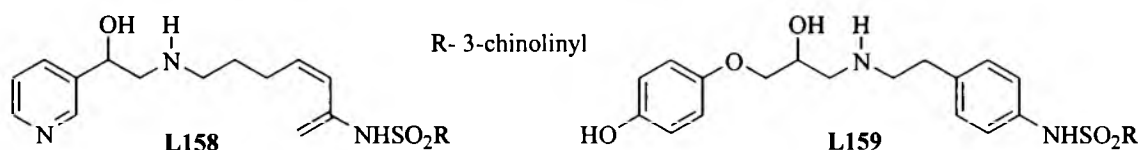
W badaniach nad kompleksami pochodnych chinoliny z *cis*-platyną wykazano, że najlepiej w roli radiosensabilizatorów sprawdzają się pochodne *cis*-5- i 6-nitrochinolinowe połączone z platyną (związek amino-dichloro-chinolino-platyny). Ponadto udowodniono lepszą przenikalność izomerów *trans* 5-nitrochinoliny w związku z platyną do komórek niedotlenionych niż utlenowanych. Natomiast izomer *trans* niepodstawionej chinoliny w kompleksie z platyną wykazywał większą toksyczność niż jego izomer *cis*. [28]

### 2.2.3 Znaczenie biologiczne chinolinosulfonamidów i chinolinosulfonianów arylowych

Dużą grupę amidów kwasu chinolino-3-sulfonowego stanowią agoniści receptorów  $\beta_3$  adrenergicznych, dlatego pochodne te znalazły zastosowanie w leczeniu otyłości, a także w leczeniu cukrzycy typu II - cukrzycy insulinozależnej. Badania wykazały również, że związki te zmniejszają poziom cholesterolu i triglicerydów. [54]

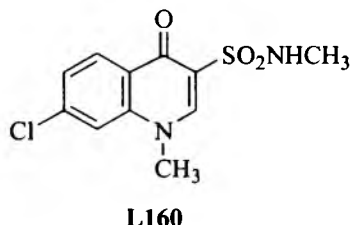
Działanie takie wykazują związki zawierające fragment 3-chinolinosulfonamidowy **L158** i **L159** [89-92]

Schemat 62



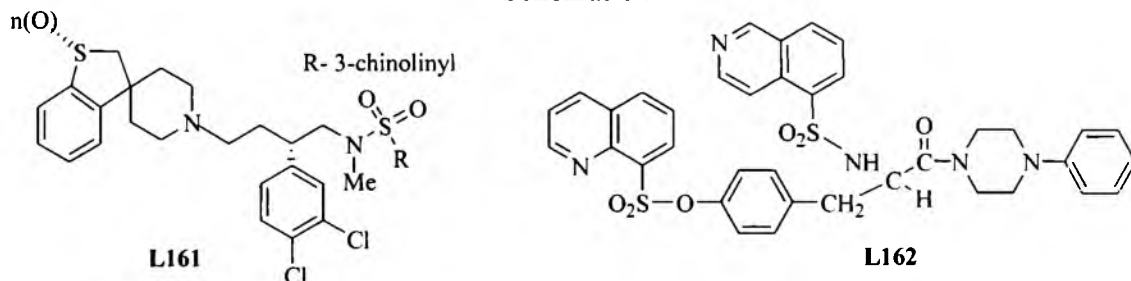
Wykazano korzystne działanie 7-chloro-1,N-dimetylo-4-okso-1,4-dihydrochinolino-3-sulfonamidu **L160** w leczeniu dysfunkcji seksualnej, zarówno u mężczyzn jak i u kobiet oraz w leczeniu choroby sercowo-naczyniowej [93].

Schemat 63



Opatentowane związki typu **L161** mogą być wykorzystywane w zapobieganiu lub leczeniu stanów zapalnych i chorób o podłożu immunologicznym takich jak: astma, choroby alergiczne, miażdżyca tętnic. [94] Ponadto prowadzone badania wykazały, że związek **L161** posiada umiarkowane działanie antagonistyczne w stosunku do receptora CCR-5 i przez to także działanie przeciw wirusowi HIV. [95]

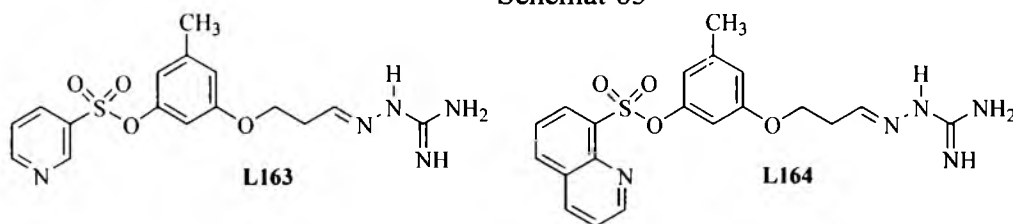
Schemat 64



Związek **L162** oraz jego liczne analogi chinolinosulfonianowe wykazują zdolność blokowania receptora P2X<sub>7</sub>, przez co mogą być użyteczne w leczeniu wstrząsu septycznego i także chorób autoimmunologicznych. [96-97]

Pirydyno- i chinolinosulfoniany aryłowe **L163**, **L164** są małowczątkowymi selektywnymi inhibitorami trombiny. Zahamowanie funkcji tego enzymu uniemożliwia przekształcenie fibrynogenu w fibrynę w procesie krzepnięcia krwi. Ponadto związki **L163**, **L164** charakteryzują się wysoką dostępnością biologiczną i niską toksycznością [98], dlatego mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu m. in. zawału mięśnia sercowego i zakrzepicy żył głębokich. [99].

Schemat 65



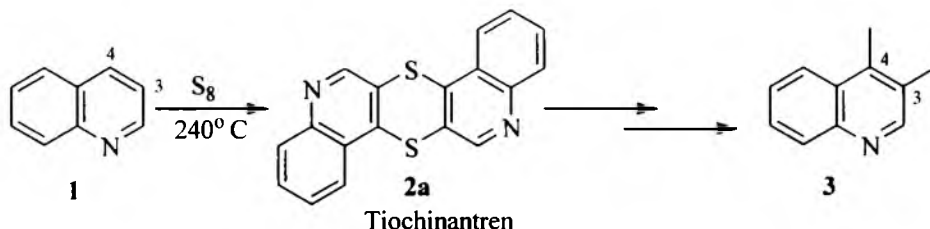


### 3. BADANIA WŁASNE

#### 3.1. Geneza, cel i program pracy

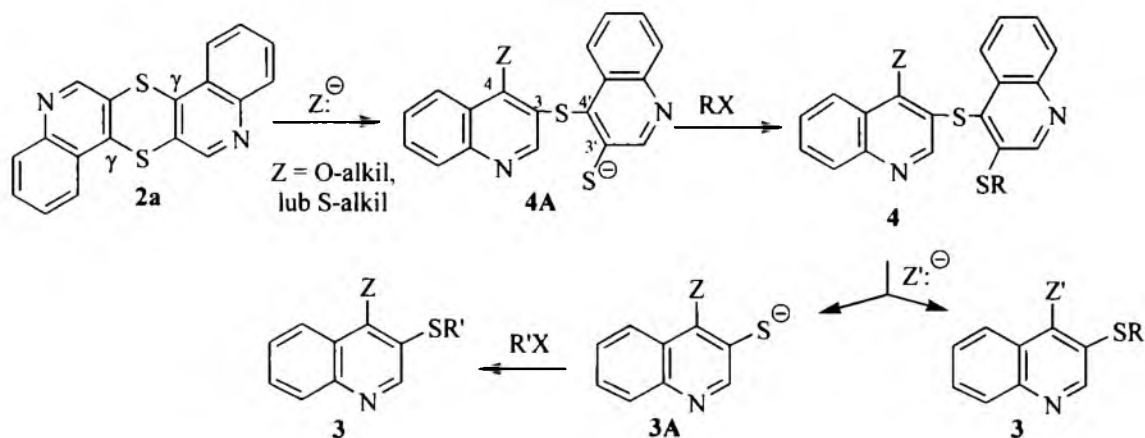
W reakcji siarkowania chinoliny **1** siarką elementarną następuje równoczesne wprowadzenie dwóch podstawników siarkowych w pozycje 3 i 4, co prowadzi do tiochinantrenu **2a** (czyli 1,4-ditiino[2,3-c;5,6-c']dichinoliny). [100] Fakt ten zainspirował badania nad przekształceniem związku **2a** w 3,4-dipostawione chinoliny poprzez reakcje przebiegające z otwarciem pierścienia 1,4-ditiinowego. [29, 30]

Schemat 66



Jednak w reakcjach tiochinantrenu **2a** z czynnikami nukleofilowymi następuje zazwyczaj rozerwanie tylko jednego wiązania  $\gamma$ -chinolinył-siarka i powstają tiolany **4A** z nowowstępującą resztą nukleofila w pozycji 4 i resztą tiolanową w pozycji 3'. Tiolany **4A** wychwytuje się i charakteryzuje poprzez alkilowanie (np. metylowanie) do sulfidów **4**. [101]

Schemat 67

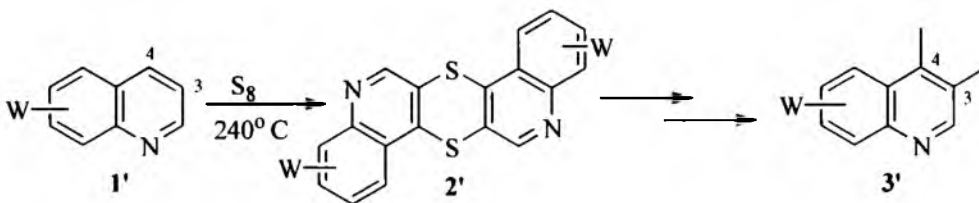


Dalsze reakcje sulfidów **4** z czynnikami nukleofilowymi takimi jak alkohole prowadzą do rozerwania drugiego wiązania  $\gamma$ -chinolinył-siarka (czyli wiązania C4'-S) z wytworzeniem cząsteczki 4-alkoksy-3-alkilotiochinoliny **3** oraz tiolanu **3A**, który może zostać zalkilowany do drugiej cząsteczki takiej samej lub innej 4-podstawionej 3-alkilotiochinoliny **3**. [30]

Wiele biologicznie aktywnych pochodnych chinoliny, w tym leki i agrochemikalia [102, 103] zawiera podstawniki w obydwu pierścieniach

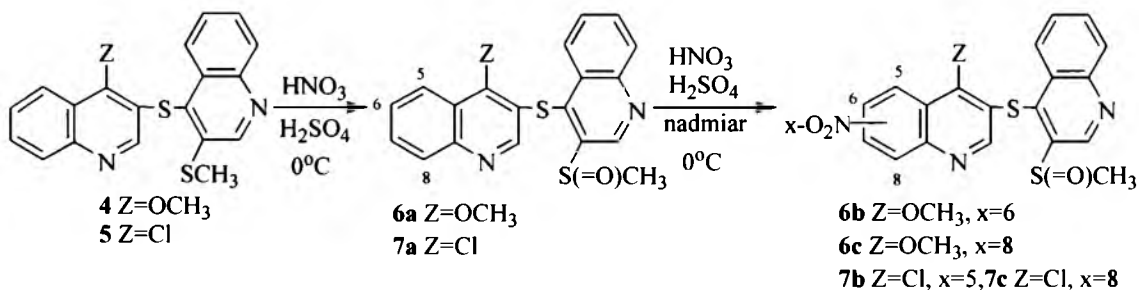
aromatycznych. Droga do uzyskania takich związków mogłoby być siarkowanie podstawionych chinolin 1', prowadzące do podstawionych tiochinantrenów 2', z których po otwarciu pierścienia 1,4-ditiinowego można by otrzymać podstawione chinoliny 3'.

Schemat 68



Jednak siarkowanie pochodnych chinoliny 1' okazało się mało efektywne, [104] tak jak i próby otrzymania pochodnych 3' w reakcjach podstawienia elektrofilowego. [105] Zwrócono zatem uwagę na reakcje sulfidów 3,4'-dichinolinyłowych 4 i 5, z których w reakcjach z mieszaniną nitrującą otrzymano pochodne nitrowe 6 i 7. [32, 106]

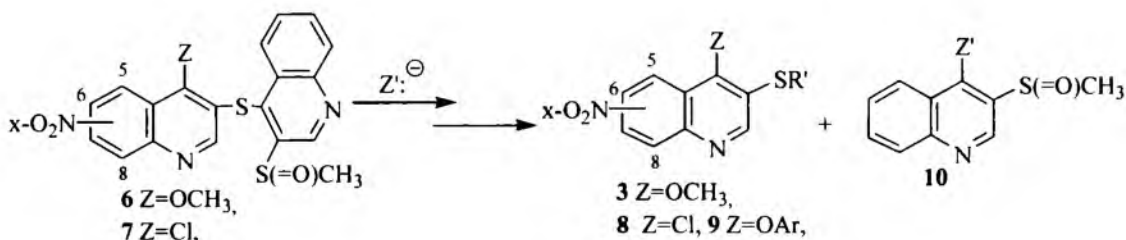
Schemat 69



Pod działaniem mieszaniny nitrującej sulfidy 4-podstawione 3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowe 4, 5 zostają najpierw utlenione we fragmencie tiometylowym do sulfidów 4-podstawionych 3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowych 6a i 7a. Następne reakcje z mieszaniną nitrującą zachodzą już jako reakcje nitrowania w drugiej („lewej”) jednostce chinolinowej w pozycjach 5-, 6- lub 8-chinolinyłowych [32, 106], gdyż grupa sulfinylova dezaktywuje macierzystą („prawą”) jednostkę chinolinową.

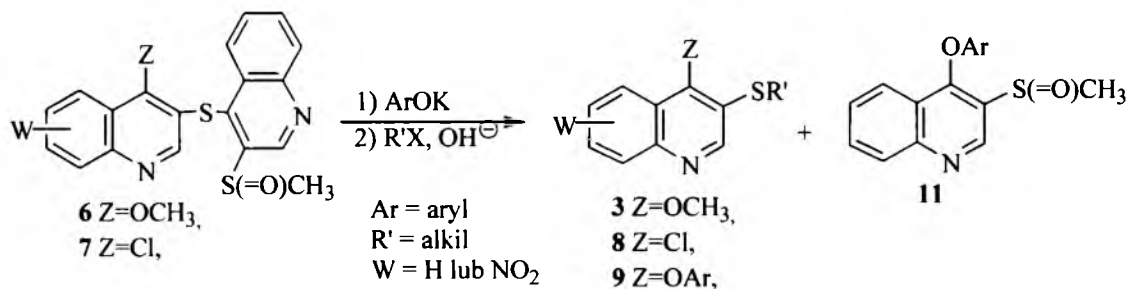
Skojarzenie reakcji nitrowania sulfidów 4 i 5 (schemat 69) oraz reakcji „rozcinania” wiązania 4'-chinolinył-siarka (schemat 67) powinno prowadzić do wykorzystania pochodnych 6 i 7 jako źródła 3,4-dipodstawionych nitrochinolin 3, 8 i 9.

Schemat 70



Reakcja sulfidu 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowego **6a** (x=0) z metanolanem sodu prowadzi do oczekiwanych produktów: 4-metoksy-3-metylosulfinylochinoliny **10a** (Z'=OCH<sub>3</sub>) oraz 4-metoksy-3-metylotiochinoliny **3a** (x=0, Z= OCH<sub>3</sub>, R'= CH<sub>3</sub>). [29] Jednakże ta sama reakcja wykonana na pochodnych nitrowych **6b** (x=6) i **6c** (x=8) prowadziła do złożonej mieszaniny produktów. Poszukując bardziej selektywnych i łagodniejszych nukleofili do reakcji z sulfidami **6**, **7** postanowiłam użyć fenolanu potasu. [praca własna poz. 31]

Schemat 71

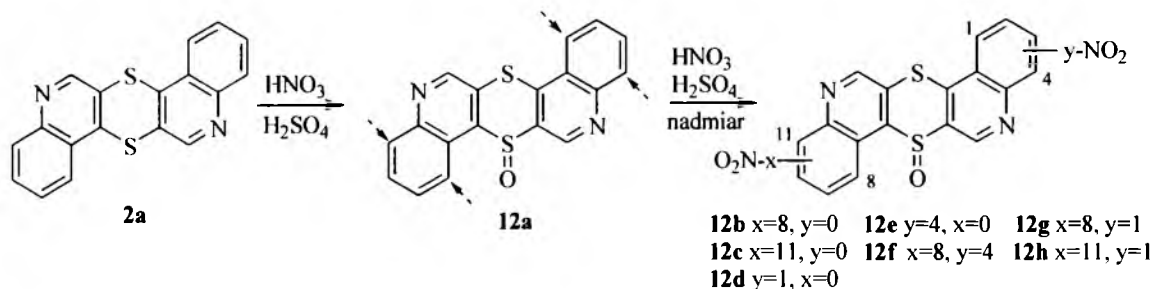


Przeprowadzone rozpoznanie wykazało, że reakcja zachodziła łatwo z wytworzeniem spodziewanych produktów: 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinoliny **11** i 4-podstawionych 5-, 6-, 8-nitro-3-alkilotiochinolin **3**, **8**, **9**.

Wstępne wyniki [31] wykazywały dużą przydatność fenolanów potasu do przemian sulfidów 3,4'-dichinolinyowych **6** i **7** w kierunku powstawania 3,4-dipodstawionych nitrochinolin **3**, **8**, **9** i przez to stały się podstawą do sformułowania tematu mojej dysertacji.

Substratem do otrzymania podstawionych chinolin mogłyby być także produkty nitrowania tiochinantrenu **2a**, chociaż tiochinantren **2a** w obecności mieszaniny nitrującej utlenia się tylko do 7-tlenku tiochinantrenu **12a**, to związek **12a** w nadmiarze mieszaniny nitrującej ulega nitrowaniu w jednym lub obu pierścieniach benzenowych. Przyjmując jako układ odniesienia cząsteczkę chinoliny, reakcja zachodzi w pozycjach 5 i 8-chinolinyowych. [107]

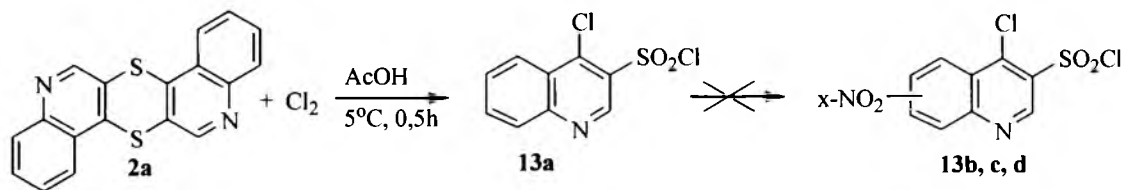
Schemat 72





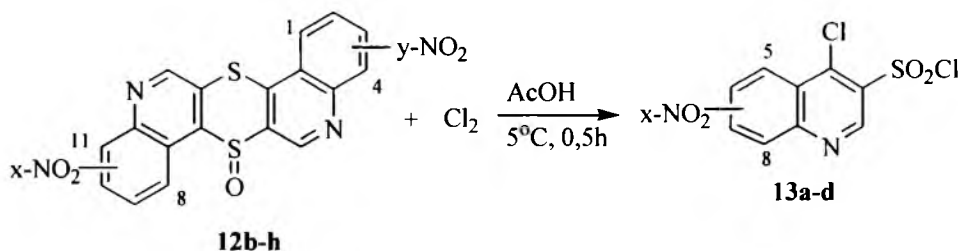
Reakcją prowadzącą także do 3,4-dipodstawionych chinolin jest reakcja tiochinantrenu **2a** z gazowym chlorem, podczas której ulega on bezpośrednio przekształceniu do chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a**. [108] Jednak nitrowanie pochodnej **13a** nie prowadzi do spodziewanych produktów nitrowych. [83]

Schemat 73



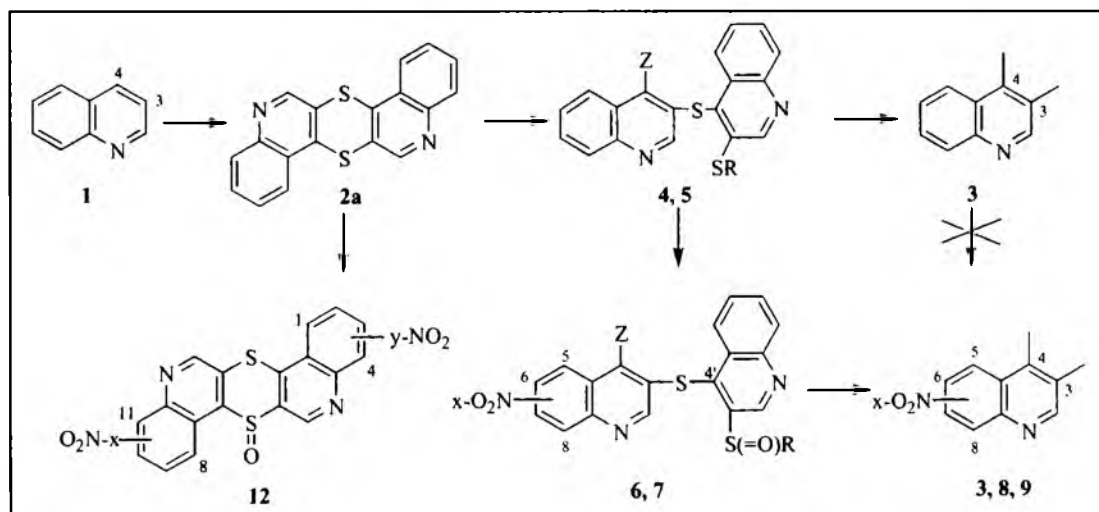
Interesującym zagadnieniem wydaje się wykorzystanie 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12** do reakcji chlorolizy w celu otrzymania odpowiednich nitrowych pochodnych 4-chloro-3-chinolinosulfochlorków **13b-d**, które można łatwo przekształcać w dalsze pochodne chinolin.

Schemat 74



Wiodący zamysł mojej pracy dotyczył rozszerzenia dotychczasowych badań nad przekształceniem chinoliny poprzez tiochinantren **2a** w 3,4-dipodstawione chinoliny, o możliwość otrzymania 5-, 6- i 8-nitro-3,4-dipodstawionych chinolin.

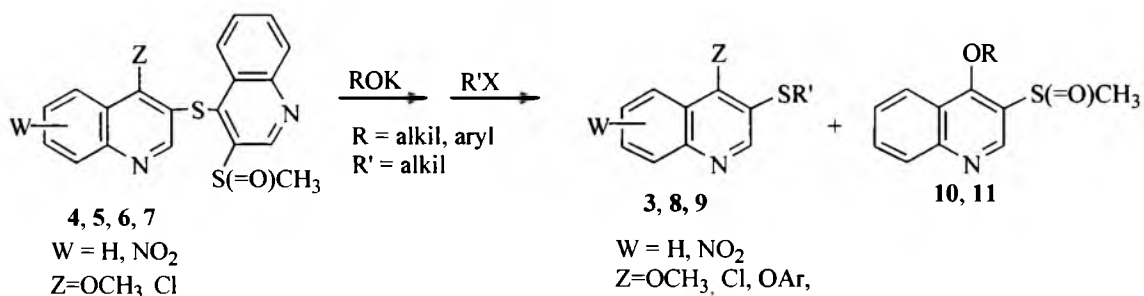
Schemat 75



Z powyższych przesłanek wyłonił się następujący plan mojej pracy:

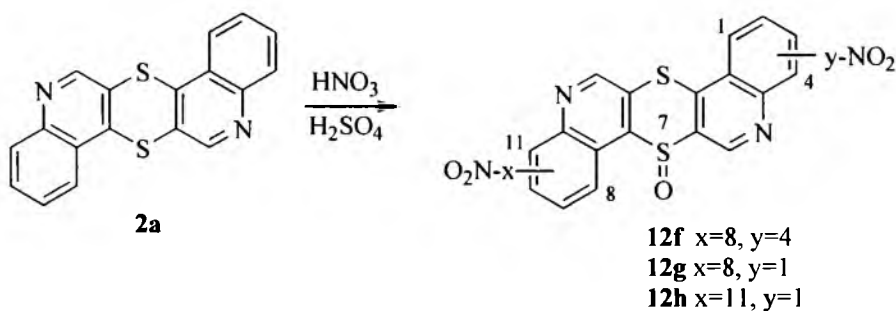
1. Wykorzystanie sulfidów 3,4'-dichinolinytowych **4** i **5** oraz ich 5-, 6 i 8-nitrowych pochodnych **6** i **7** jako źródła 5-, 6-, 8-nitro-3,4-dipodstawionych chinolin **3**, **8** i **9**.

Schemat 76



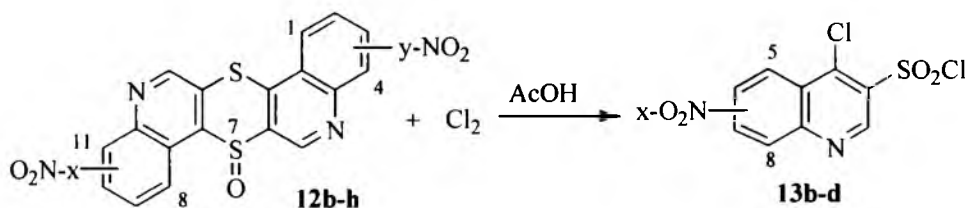
2. Próby zintensyfikowania reakcji tiochinantrenu **2a** z mieszaniną nitrującą w kierunku syntez 7-tlenków dinitrotiochinantrenów **12f-h**.

Schemat 77



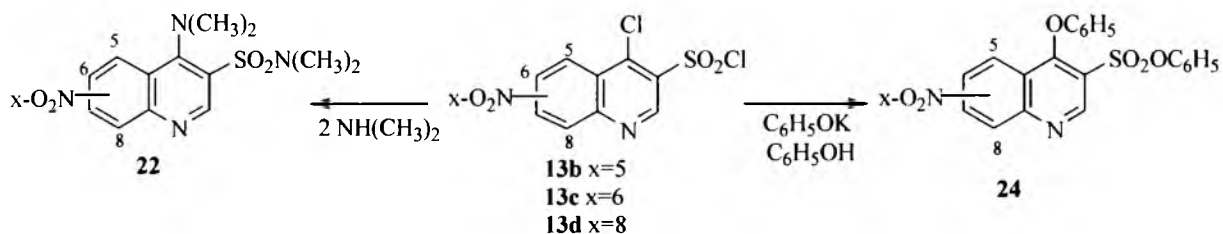
3. Wykorzystanie 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12** poprzez ich chlorolizę do syntezy chlorków 5- i 8-nitro-4-chloro-3-chinolinosulfonylowych **13**.

Schemat 78



4. Przekształcenie 4-chloro-3-chinolinosulfonylowych **13** w dalsze pochodne: sulfonamidy i sulfoniany.

Schemat 79



## 3.2 Reakcje sulfidów 4-metoksy-3,4'-dichinolinyłowych 4 i 5 z fenolanem potasu

Sulfid 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **4** reaguje łatwo z metanolanem sodu w temp. 10 °C, w czasie 4 godzin z rozerwaniem wiązania 4'-chinolinył-siarka według zapisu przedstawionego na schemacie 67. Prowadzi to do utworzenia 4-metoksy-3-metylotiochinoliny **3a** oraz 4-metoksy-3-chinolinotiolanu **3A**, charakteryzowanego poprzez metylowanie także w postaci 4-metoksy-3-metylotiochinoliny **3a**. [29]

Jeszcze łatwiej, bo w temp. 10°C i w czasie 40 minut przebiega reakcja sulfidu 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **6a** z metanolanem sodu, w wyniku której powstaje 4-metoksy-3-metylosulfinylochinolina **10a** oraz 4-metoksy-3-chinolinotiolan **3A**, (wychwytywany jako 4-metoksy-3-metylotiochinolina **3a**).[29] Jednakże ta sama reakcja z metanolanem sodu przeprowadzona na pochodnych nitrowych sulfidu 4-metoksy-3,4'-dichinolinyłowego **6b**, **6c** prowadziła do złożonej barwnej mieszaniny związków. [31]

Szukając bardziej selektywnych i łagodniejszych nukleofili do reakcji użyłam z powodzeniem fenolanu potasu. Ta obserwacja skierowała moje poszukiwania w stronę reakcji sulfidów 3,4'-dichinolinyłowych z fenolanami.

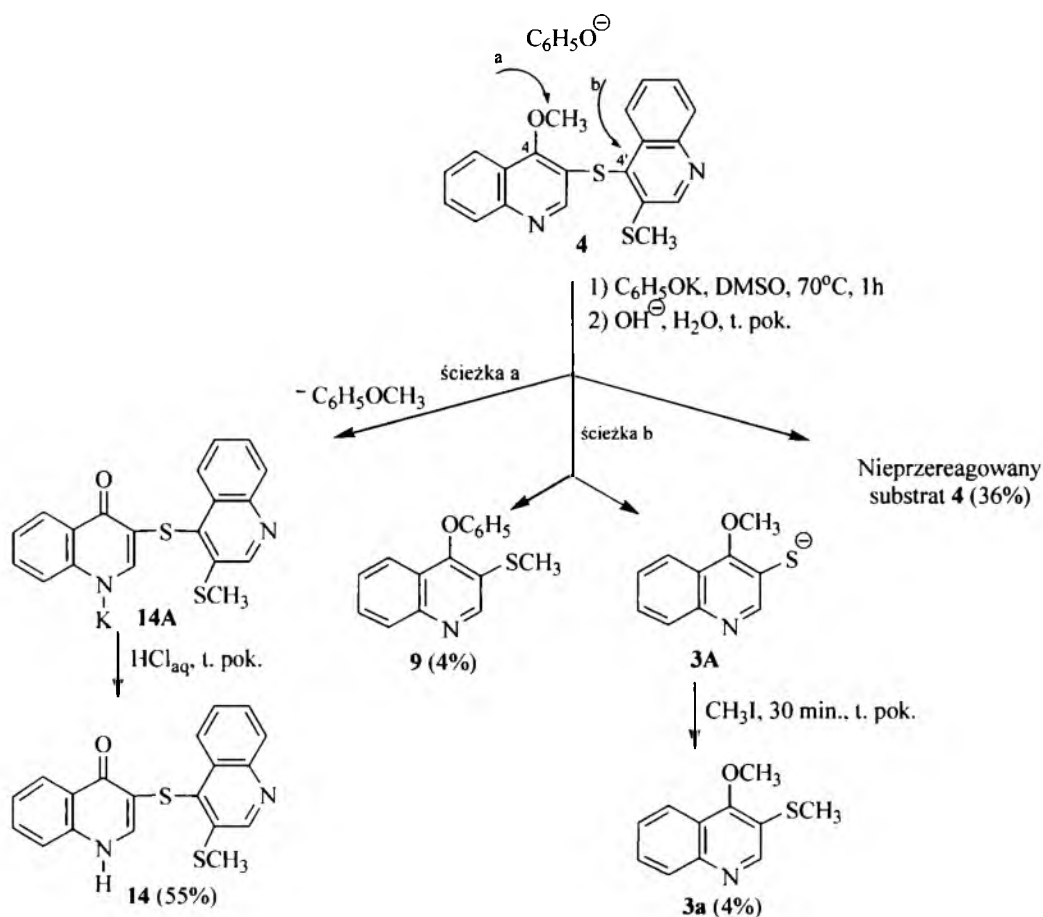
### 3.2.1 Reakcja sulfidu 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego 4 z fenolanem potasu (Praca własna [31])

Aby rozeznąć wymagania strukturalne warunkujące reaktywność sulfidów 3,4'-dichinolinyłowych **4** i **5** w reakcjach z fenolanem potasu do pierwszych prób wybrałam sulfid 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **4** i jego reakcję z fenolanem potasu przeprowadzoną w temp. 70° C w czasie 1 godziny.

Pod działaniem anionu fenolanowego zachodzi przede wszystkim proces *O-de-metylowania* grupy metoksyłowej sulfidu **4** w wyniku czego powstaje anizol (wyd. 40%), a po neutralizacji soli **14A** sulfid 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowy **14** (55%).

W bardzo małym stopniu (4%) zachodzi rozszczepienie wiązania 4'-chinolinył-siarka, które prowadzi do otrzymania 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a** (wyodrębnionej z mieszaniny wraz z nieprzereagowanym substratem) oraz tiolanu **3A** przekształconego przez metylowanie do 4-metoksy-3-metylotiochinoliny **3a**.

Schemat 80

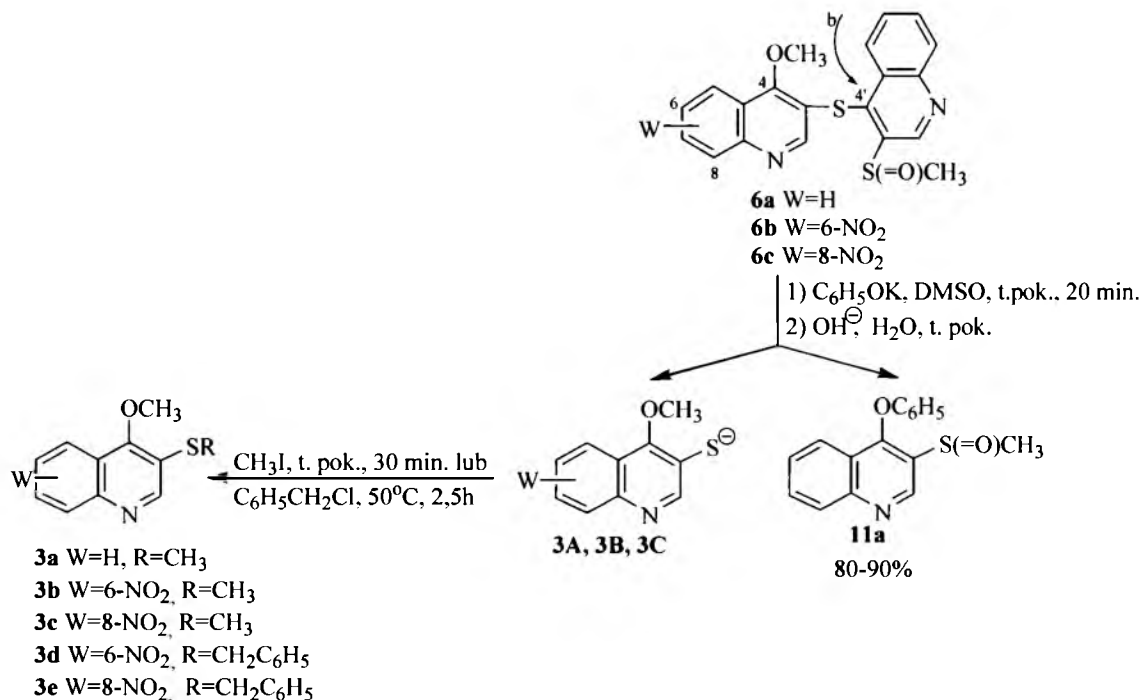


### 3.2.2 Reakcje sulfidów 3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinowych 6a, 6b i 6c z fenolanem potasu (Praca własna [31])

Punktem wyjścia do reakcji nad pochodnymi 3'-metylosulfinylowymi 6a, 6b i 6c była opisana już reakcja pochodnej 6a z metanolanem sodu przebiegająca jako *alkoksy-de-sulfidowanie* przy węglu C4' (schemat 67). Ponieważ grupa sulfinylowa silnie aktywuje aromatyczne podstawienie nukleofilowe w pozycjach *orto* i *para*, [109-111] reakcja pochodnej 6a z anionami alkoholowymi prowadząca do rozszczepienia wiązania 4'-chinolinył-siarka zachodzi dużo łatwiej (temp. ok.  $0^\circ\text{C}$ ) niż analogiczna reakcja pochodnych 3'-tioalkilowych. Interesujące wobec tego wydawało się rozeznanie hipotezy badawczej: czy aktywacja pozycji C4' przez *orto*-usytuowaną grupę sulfinylową okaże się wystarczająca do przeprowadzenia reakcji *fenoksy-de-sulfidowania* przy węglu C4'. Okazało się, że reakcja sulfidu 6a z fenolanem potasu zachodzi łatwo już w temp. pokojowej i w czasie 20 minut przy całkowitym zużyciu substratu. Produktem neutralnym wyodrębnionym przez ekstrakcję z roztworu alka-

licznego była 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinolina **11a** (wyd. 80%), a po metylowaniu fragmentu tiolanowego otrzymałam 4-metoksy-3-metylotiochinolinę **3a** (wyd. 70%).

Schemat 81



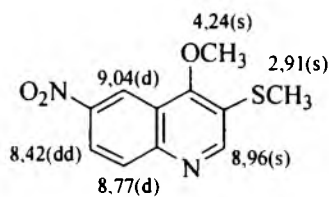
Te doświadczenia przeniosłam następnie na reakcje nitrowych pochodnych **6b** i **6c**, które także zachodzą łatwo w temp. pokojowej w czasie 20 minut z całkowitym zużyciem substratu. Produktem neutralnym była 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinolina **11a** (wyd. 90%). Po zmetylowaniu frakcji tiolanowej powstaje mieszanina 6- i 8-nitro-4-metoksy-3-metylotiochinolin, **3b** i **3c**, które stosunkowo łatwo można rozdzielić na kolumnie chromatograficznej do czystych materiałów, w przeciwieństwie do wyjściowych związków **6b** i **6c**, których rozdział chromatograficzny stanowił duży kłopot. [32] Budowę izomerów 6-nitro **3b** i 8-nitro **3c** ustaliłam na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR.

W widmie <sup>1</sup>H NMR 4-metoksy-3-metylotio-6-nitrochinoliny **3b** w obszarze alifatycznym obserwuje się sygnał odpowiadający trzem protonom grupy metoksyłowej w postaci singletu przy δ=4,24 ppm i sygnał odpowiadający trzem protonom grupy tiometyłowej przy δ=2,61 ppm w postaci singletu. Protony pierścienia benzenowego występują w układzie AMX. Sygnał protonu H-7 w postaci dubletu dubletów, o stałych sprzężenia <sup>3</sup>J=9,2 Hz i <sup>4</sup>J=2,6 Hz występuje przy δ=8,42 ppm. Proton H-8 obserwuje się w postaci dubletu o stałej sprzężenia <sup>3</sup>J=9,2 Hz przy δ=8,77 ppm. Sygnał protonu H-2

występuje przy  $\delta=8.96$  ppm w postaci singletu. Sygnał protonu H-5 obserwuje się w postaci dubletu przy  $\delta=9.04$  ppm, o stałej sprzężenia  $^4J=2,6$  Hz.

### Schemat 82

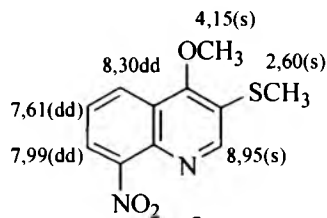
Wyniki analiz widm  $^1\text{H}$  NMR sulfidów **3b**, **3c**, **3d**, **3e** oraz **8b**, **8c**, **8d**.



**3b**

$$^3J_{(7,8)} = 9,2 \text{ Hz}$$

$$^4J_{(5,7)} = 2,6 \text{ Hz}$$

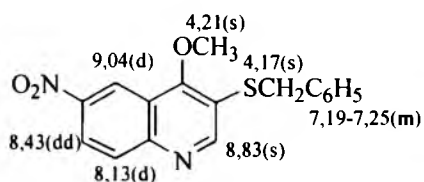


**3c**

$$^3J_{(5,6)} = 8,5 \text{ Hz}$$

$$^3J_{(6,7)} = 7,5 \text{ Hz}$$

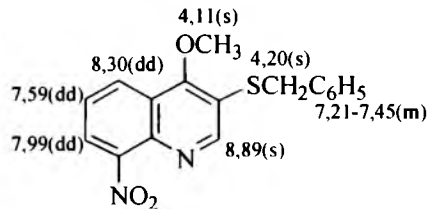
$$^4J_{(5,7)} = 1,3 \text{ Hz}$$



**3d**

$$^3J_{(7,8)} = 9,2 \text{ Hz}$$

$$^4J_{(5,7)} = 2,5 \text{ Hz}$$

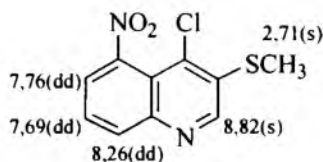


**3e**

$$^3J_{(5,6)} = 8,5 \text{ Hz}$$

$$^3J_{(6,7)} = 7,5 \text{ Hz}$$

$$^4J_{(5,7)} = 1,4 \text{ Hz}$$

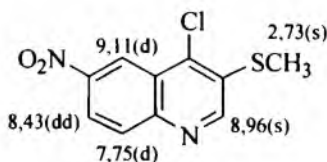


**8b**

$$^3J_{(7,8)} = 8,3 \text{ Hz}$$

$$^3J_{(6,7)} = 7,5 \text{ Hz}$$

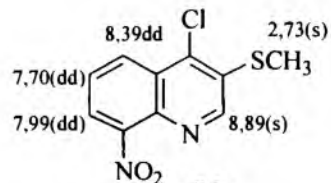
$$^4J_{(6,8)} = 1,3 \text{ Hz}$$



**8c**

$$^3J_{(7,8)} = 9,2 \text{ Hz}$$

$$^4J_{(5,7)} = 2,5 \text{ Hz}$$



**8d**

$$^3J_{(5,6)} = 8,5 \text{ Hz}$$

$$^3J_{(6,7)} = 7,6 \text{ Hz}$$

$$^4J_{(5,7)} = 1,1 \text{ Hz}$$

W obszarze alifatycznym widma  $^1\text{H}$  NMR 4-metoksy-3-metylotio-8-nitrochinoliny **3c** występują dwa singlety. Pierwszy z nich obrazujący trzy protony grupy tiometylowej występuje przy  $\delta=2,60$  ppm, drugi pochodzi od trzech protonów grupy metoksylowej i występuje przy  $\delta=4,15$  ppm. Protony pierścienia benzenowego występują w układzie AMX. Sygnał protonu H-6 o stałych sprzężenia  $^3J=8,5$  Hz i  $^3J=7,5$  Hz występuje w postaci dubletu dubletów przy  $\delta=7,61$ . Sygnał protonu H-7 (jako dublet dubletów) obserwuje się przy  $\delta=7,99$  ppm (stałe sprzężenia  $^3J=7,5$  Hz i  $^4J=1,3$ ). Sygnał protonu H-5 w postaci dubletu dubletów o stałych sprzężenia  $^3J=8,5$  Hz i  $^4J=1,3$

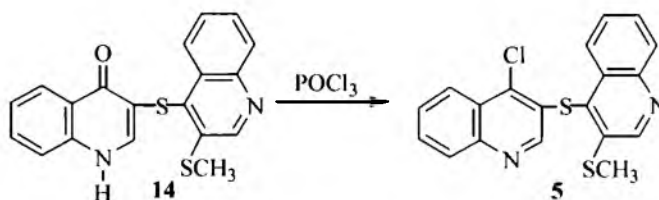
występuje przy  $\delta=8,30$  ppm. Sygnał w postaci singletu o przesunięciu chemicznym  $\delta=8,95$  ppm pochodzi od protonu H-2.

W podobny sposób analizowałam dane z widm  $^1\text{H}$  NMR (które przedstawiłam na schemacie 82) dla pochodnych 3-tiobenzylowych **3d** i **3e** oraz pochodnych chlorowych **8b-8d** otrzymanych w punkcie 3.3.4 schemat 91.

### 3.3 Reakcje sulfidów 4-chloro-3',4'-dichinolinytowych **5** i **7** z fenolanami potasu

Wyściowy sulfid 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinytowy **5** można łatwo otrzymać z sulfidu 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinykowego **14** w reakcji z tlenochlorkiem fosforu [106].

Schemat 83



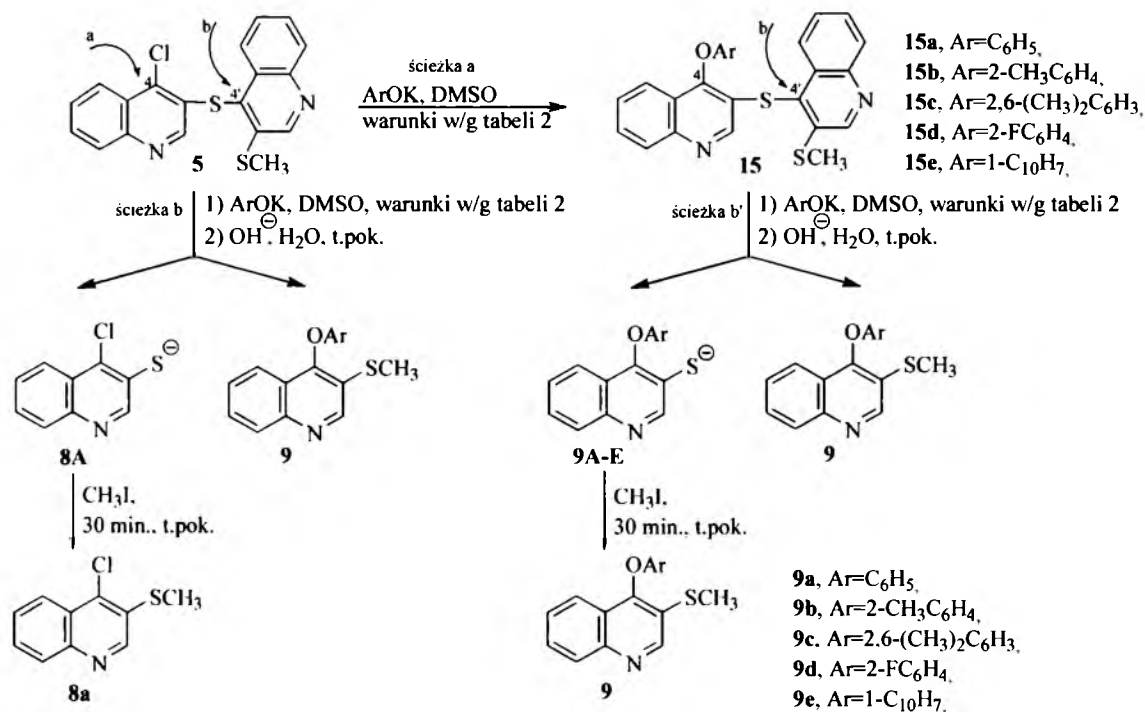
#### 3.3.1 Reakcje sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinykowego **5** z fenolanami potasu (Praca własna [31])

Jako układ odniesienia do planowanych reakcji sulfidów z fragmentem 4-chlorochinolinytowym przyjąłam reakcję sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinykowego **5** z fenolanem potasu (schemat 84).

Cząsteczki sulfidu **5** posiadają dwa miejsca wrażliwe na działanie nukleofili. Są to *aza*-aktywowane pozycje przy atomach węgla C4 i C4', dlatego reakcja z fenolanami potasu może biec w dwóch różnych kierunkach: w kierunku rozerwania wiązania węgiel-heteroatom przy C4 lub przy C4'. Reakcje *aryloksy-de-chlorowania* przy C4 prowadzą do utworzenia 4-aryloksychinoliny **15** (ścieżka a). Natomiast reakcje substytucji przy atomie węgla C4' wywołują rozszczepienie wiązań  $\gamma$ -chinolinył-siarka (ścieżki b i b') prowadzące do powstania 4-aryloksy-3-metylotiochinoliny **9** i tiolanu **8A** lub tiolanów **9A-E** (rozpuszczalnych w alkalicznym roztworze woda-DMSO), wyodrębnionych z roztworu przez metylowanie jodkiem metylu. Otrzymano z nich 4-chloro i 4-aryloksy-3-metylotiochinoliny **8a** i **9a-e**.

Sulfid 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinytowy **5** poddałam działaniu fenolanu potasu w 40 °C. Powodowało to podstawienie chloru przez grupę fenoksyową z wytworzeniem sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinytowego **15a** z wydajnością 94% (ścieżka a). Konkurencyjne reakcje *fenoksy-de-sulfidowania* przy węglu C4' (ścieżki b i b') zachodziły w małym stopniu (ok. 6%).

Schemat 84



W związku z planowanymi doświadczeniami nad pochodnymi sulfinyłowymi (pkt. 3.3.3 schemat 88) postanowiłam sprawdzić czy zwiększanie zawady przestrzennej w sąsiedztwie tlenu „fenoksyłowego” wpłynie na regioselektywność reakcji przy pozycjach C4 i C4' sulfidu **5**. Aniony fenolanowe z większą zawadą przestrzenną słabiej reagowały z sulfidem **5** w tem. 40 °C (tabela 2 poz. 3 vs poz. 4), dlatego zdecydowałam się na podniesienie temp. do 70 °C. Otrzymane wyniki przedstawiłam w tabeli 2.

Tabela 2

Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinytowego **5** z fenolanami potasu

Lp	Fenolan potasu	Warunki reakcji	Odzyskany substrat <b>5</b> (%)	Produkty z frakcji neutralnej		Produkty po metylowaniu	
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	40°C, 1h	0	<b>15a</b> (94%)	<b>9a</b> (6%)	<b>8a</b> (1,9%)	<b>9a</b> (2,1%)



2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	70°C, 1h	0	<b>15a</b> (34%)	<b>9a</b> (56%)	<b>8a</b> (33%)	<b>9a</b> (21%)
3	2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	40°C, 1h	26	<b>15b</b> (45%)	<b>9b</b> (28%)	<b>8a</b> (22%)	<b>9b</b> (6%)
4	2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	70°C, 1h	0	<b>15b</b> (50%)	<b>9b</b> (50%)	<b>8a</b> (17%)	<b>9b</b> (33%)
5	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	70°C, 1h	23	<b>15c</b> (60%)	<b>9c</b> (17%)	<b>8a</b> (11%)	-
6	2-F- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	70°C, 1h	0	<b>15d</b> (94%)	<b>9d</b> (6%)	<b>8a</b> (1,4%)	<b>9d</b> (1,6%)
7	2-NO <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	70°C, 1h	100	-	-	-	-
8	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> OK	70°C, 1h	100	-	-	-	-
9	1-C <sub>10</sub> H <sub>7</sub> OK	70°C, 24h	0	<b>15e</b> (75%)	<b>9e</b> (15%)	<b>8a</b> (12%)	-

Zastosowanie *orto*-podstawionych anionów aryloksylowych w reakcjach z siarką **5** w temperaturze 70°C powoduje spadek regioselektywności podstawienia grup aryloksylowych przy pozycji C4 w stosunku do C4'. Reakcje te prowadzą do niższej wydajności pochodnych aryloksylowych **15** i większej wydajności produktów **8a** i **9**. Reakcje *aryloksy-de-sulfidowania* przy C4' przeprowadzone przy użyciu *orto*-podstawionych fenolanów zachodzą łatwiej dla pochodnej chlorowej **5** niż dla pochodnej aryloksylowej **15**, prawdopodobnie ze względu na większe zatłoczenie w otoczeniu pozycji C4' w cząsteczce siarkę **15**.

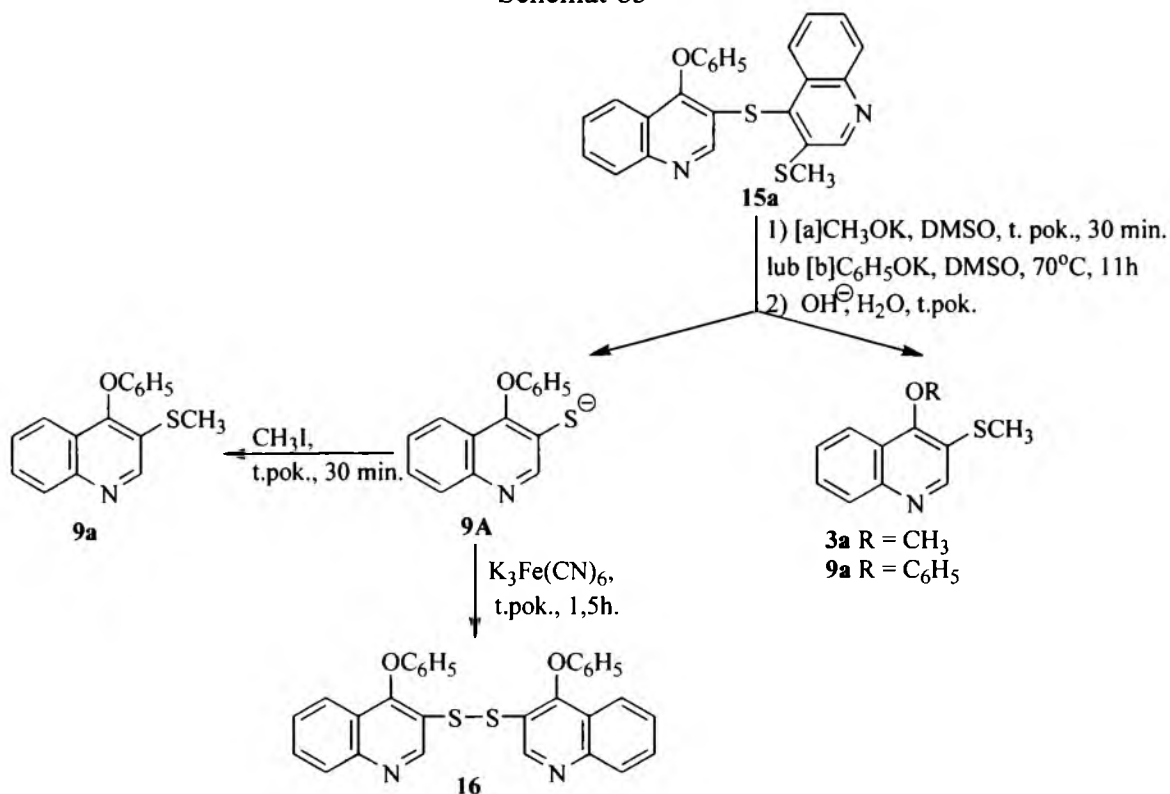
### 3.3.2 Przemiany siarkę 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **15a**

Siarkę 3,4'-dichinolinylowe **15** mogą być wykorzystywane do syntez innych 3,4'-dipodstawionych chinolin poprzez reakcje z nukleofilami, w których następuje rozerwanie wiązania C4'-siarkę.[29,30]

O ile rozszczepienie wiązania γ-chinolinyl-siarkę siarkę **15a** w reakcji z metanolanem potasu zachodzi szybko i łatwo w temp. pokojowej (schemat 85 reakcja [a]), to reakcja z fenolanem wymaga wydłużenia czasu reakcji do 11 godzin i podwyższenia temperatury (70 °C) - schemat 85 reakcja [b].

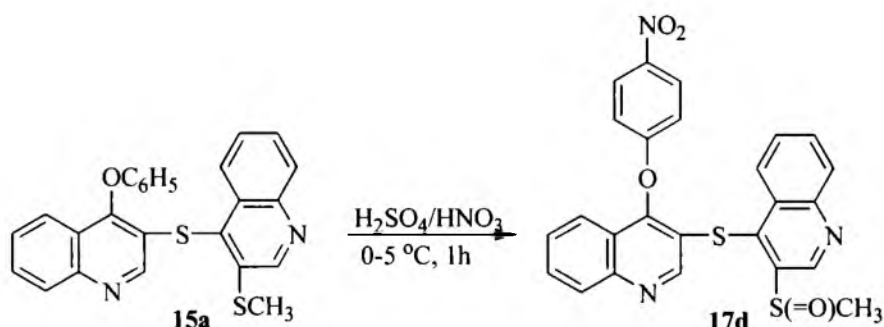
Tiolany 4-podstawione 3-chinolinylowe **9A** powstałe po rozszczepieniu substratu **15a** były wychwytywane głównie poprzez reakcje alkilowania prowadzące do 4-fenoksy-3-alkilochinolin **9**, a także poprzez reakcje utlenienia prowadzące do disulfidów **16**.

Schemat 85



Sulfidy 4-podstawione 3'-alkilotio-3,4'-dichinolinyłowe jak np. związki **4**, **5** (schemat 69) łatwo ulegają utlenieniu w grupie tioalkilowej przy użyciu mieszaniny nitrującej. [32, 106]. W tych warunkach sulfid **15a** ulega równocześnie utlenieniu w grupie tioalkilowej oraz nitrowaniu we fragmencie fenoksyłowym, i powstaje sulfid 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy **17d**.

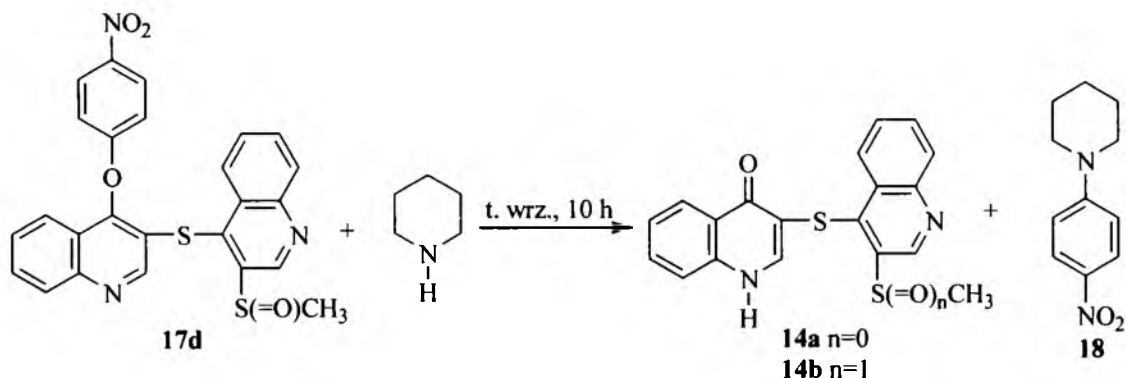
Schemat 86



W produktach reakcji związku **17d** z piperydyną stwierdziłam obecność następujących związków: sulfidu 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowego **14a**, sulfidu 3'-metylosulfinylo-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowego **14b** oraz 1-(4-nitrofenoksy)piperydyny **18**. Wyniki te różnią się od wcześniejszych konkluzji, że przebieg reakcji aryloksychinolin z piperydyną zależy od

charakteru grup aryloksylowych, [54] a piperydyna może podstawić się z obu stron mostka tlenowego.

Schemat 87

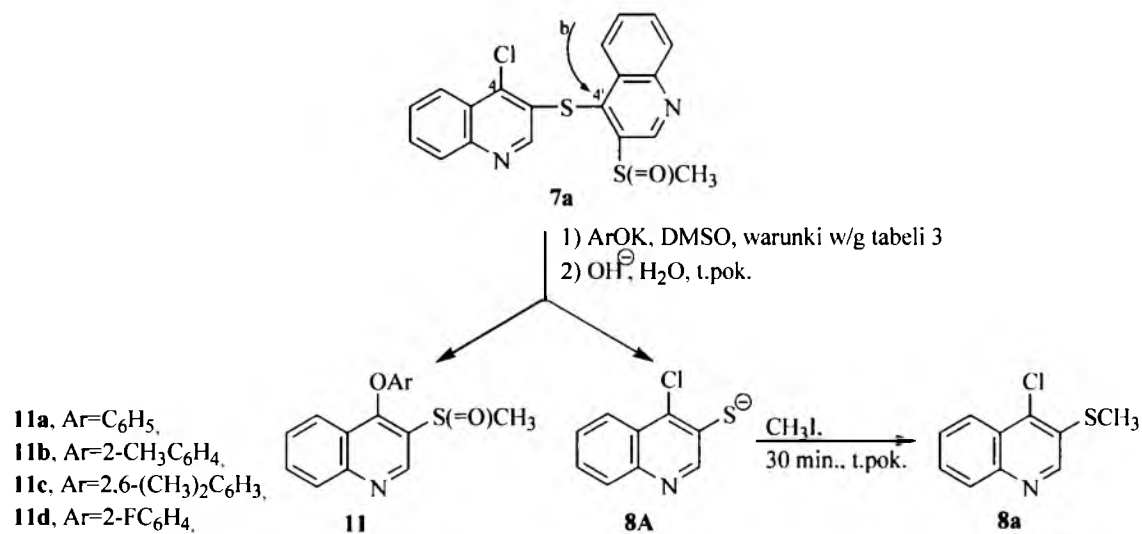


W reakcji sulfidu **17d** z piperydyną następuje więc *O-de-arylowanie*, w wyniku którego otrzymałam pochodne chinolonowe **14a** i **14b** czyli zachodziła także redukcja grupy sulfinyłowej. W reakcji tej nie stwierdziłam produktów podstawienia piperydyny w pozycję C4 sulfidu **17d**.

### 3.3.3 Reakcje sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **7a** z fenolanami potasu

Studia nad przemianami sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **7a** rozpoczęłam od reakcji z fenolanem potasu. (praca własna poz. 31)

Schemat 88



Ponieważ grupa sulfinyłowa aktywuje pozycje *orto* i *para* w stosunku do czynników nukleofilowych [109-111], dlatego wiązanie C4'-chinolinył-siarka w związku **7a** jest najbardziej wrażliwym miejscem wobec ataku nukleofilowego. Reakcja

związku **7a** z anionem aryloksyowym przebiega przez rozerwanie wiązania w pozycji C4' z utworzeniem 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinoliny **11** oraz tiolanu 4-chloro-3-chinolinylowego **8A** (wychwytywanego przez metylowanie do 4-chloro-3-metylotiochinoliny **8a**). Wyniki zestawiałam w tabeli 3.

Tabela 3

Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowego **7a** z fenolanami potasu (schemat 88).

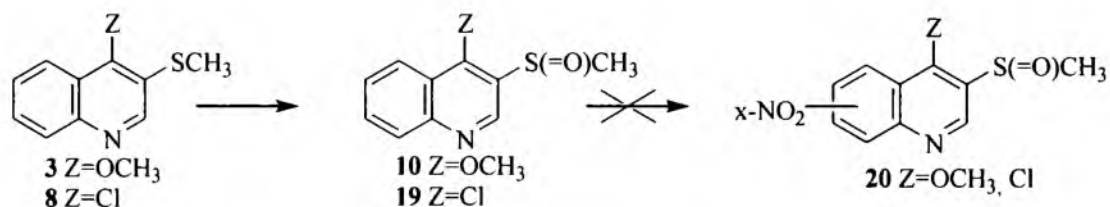
Lp	Fenolan potasu	Warunki reakcji	Odzyskany substrat <b>7a</b> (%)	Produkty
1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	t. pok., 20 min.	0	<b>8a</b> (70%) <b>11a</b> (93%)
2	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	t. pok., 20 min	0	<b>8a</b> (75%) <b>11b</b> (75%)
3	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	t. pok., 1h	0	<b>8a</b> (75%) <b>11c</b> (82%)
4	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	t. pok., 3h	0	<b>8a</b> (63%) <b>11d</b> (75%)
5	2-O <sub>2</sub> NC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	70°C, 24h	100	

*Orto*-podstawione fenolany reagowały według takiego samego schematu jak fenolan potasu, co wskazuje, że zwiększanie zawady przestrzennej w cząsteczce fenolanu nie zmienia regioselektywności reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowego **7a** z fenolanami potasu.

### 3.3.4 Reakcje sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowych **7b**, **7c** z fenolanami potasu

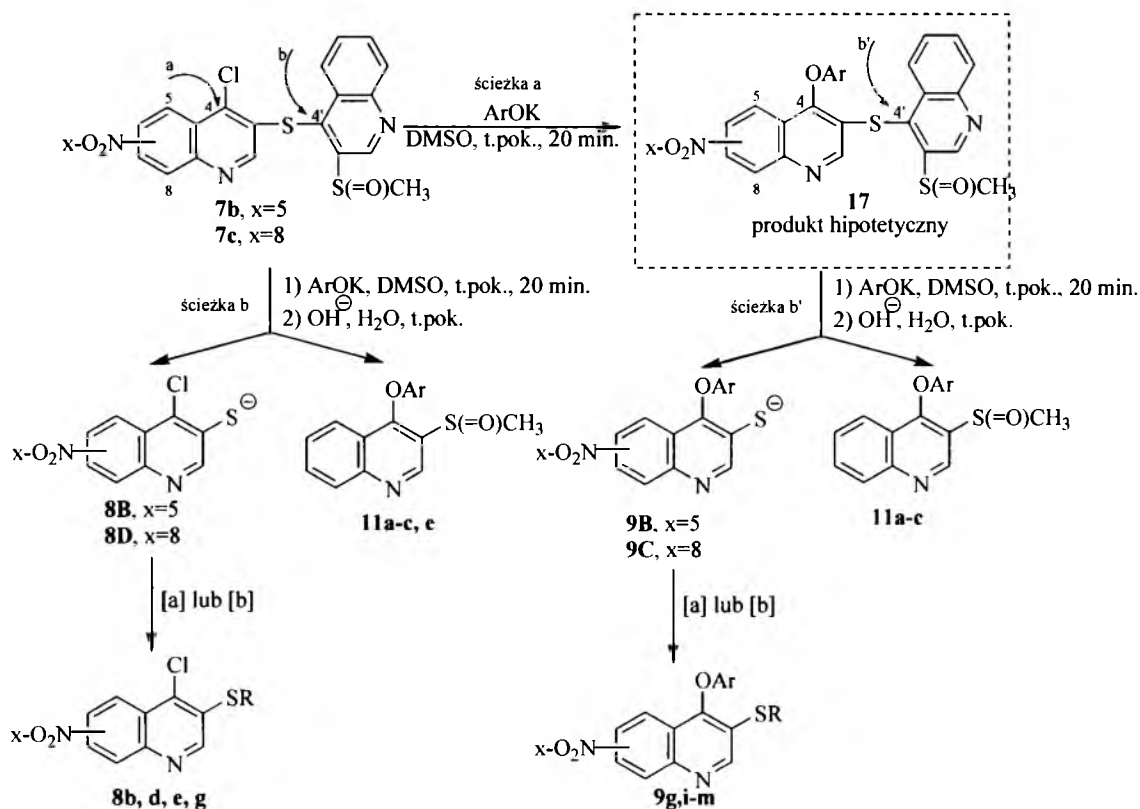
Reakcje 4-chloro-3-metylotiochinolin **8** z kwasem azotowym zatrzymują się na etapie powstawania sulfotlenków, a przy znacznym przedłużeniu czasu zaczyna postępować proces hydrolizy. [83] Reakcje związków **3** i **8** z kwasem azotowym nie są więc źródłem ich pochodnych nitrowych chinoliny.

Schemat 89



Fragment nitrochinoliny związków **8b**, **8d** występuje w sulfidach dichinolinyowych **7b**, **7c**. Przez analogię do reakcji sulfidów 4-metoksyowych **4** z fenolanem potasu (pkt 3.2.2 schemat 81) można się spodziewać, że źródłem 4-chloro-3-metylotio-5- i 8- nitrochinolin **8b** i **8d** będą reakcje pochodnych chlorowych **7b** i **7c** z fenolanami potasu.

Schemat 90



[a]  $\text{CH}_3\text{I}$ , 30 min., t.pok., [b]  $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$ , 2,5 h, 50 °C

#### Powstałe związki:

- **8b**, x=5 R=CH<sub>3</sub>, **8d**, x=8 R=CH<sub>3</sub>, **8e**, x=5 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, **8g**, x=8 R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>
- • **9g**, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, x=5, R=CH<sub>3</sub>, **9i**, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, x=8, R=CH<sub>3</sub>, **9j**, Ar=2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, x=5, R=CH<sub>3</sub>, **9k**, Ar=2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, x=8, R=CH<sub>3</sub>, **9l**, Ar=2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, x=5, R=CH<sub>3</sub>, **9m**, Ar=2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, x=8, R=CH<sub>3</sub>, **9n**, Ar=2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, x=8, R=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>
- • • **11a**, Ar=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, **11b**, Ar=2-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, **11c**, Ar=2,6-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, **11e**, Ar=2-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-6-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Sulfidy **7b**, **7c** (w formie mieszaniny produktów) można łatwo otrzymać w reakcji nitrowania sulfidu **5**, (ok. 5°C, 7 dni) (schemat 69). Rozdział tych związków na kolumnie chromatograficznej jest jednak kłopotliwy. [106]

Dlatego kolejną serię reakcji przeprowadziłam na mieszaninie sulfidów **7b** i **7c** (schemat 90). Reakcja tej mieszaniny z fenolanem potasu zachodziła łatwo w temperaturze pokojowej z całkowitym zużyciem substratów w czasie 20 min. i prowadziła do 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinoliny **11a** oraz do produktów

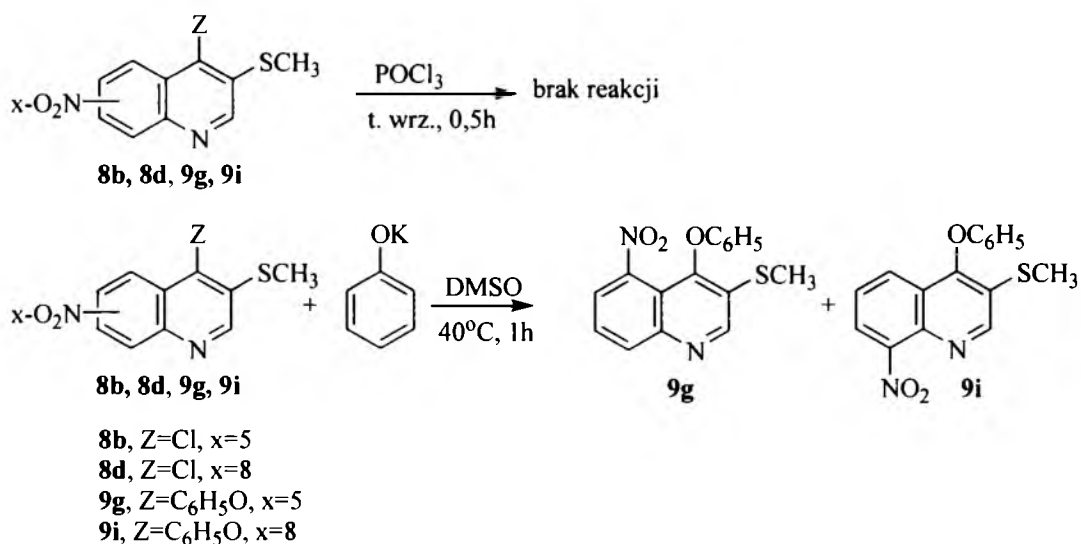
tiolanowych, które poddałam procesowi metylowania. Otrzymałam po nim mieszaninę czterech metylo tiochinolin: 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinolinę **8b**, 4-chloro-3-metylotio-8-nitrochinolinę **8d**, 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinolinę **9g** i 4-chloro-3-metylotio-8-nitrochinolinę **9i**. Wskazują na to m.in. obserwowane w widmie  $^1\text{H}$  NMR cztery sygnały pochodzące od protonów grup  $\text{SCH}_3$  ( $\delta=2,51$  ppm;  $2,57$  ppm;  $2,70$  ppm;  $2,71$  ppm) oraz cztery sygnały pochodzące od protonów H-2 ( $\delta=8,82$  ppm;  $8,89$  ppm;  $8,96$  ppm;  $9,04$  ppm). Mieszaninę tych związków poddałam rozdzielowi na kolumnie chromatograficznej. Udało się wydzielić frakcję o wyższej wartości  $R_f$  zawierającą pochodne 8-nitro **8d** i **9i** oraz frakcję o niższej wartości  $R_f$  zawierającą pochodne 5-nitro **8b** i **9g**. Skład obydwu frakcji oceniłam także poprzez widma  $^1\text{H}$  NMR.

### Próby charakterystyki i rozdziálu mieszaniny związków **8b**, **8d**, **9g** i **9i**

(Praca własna [31])

Metylowanie frakcji tiolanowej powstałej w reakcji sulfidów **7b** i **7c** z fenolanem potasu (łącznie z obydwu ścieżek b i b', schemat 90) prowadzi do mieszaniny nitrometylotiochinolin zawierających fragment 4-chlorochinolinowy **8b**, **8d** oraz 4-fenoksychinolinowy **9g** i **9i**. Po rozdziale chromatograficznym można uzyskać mieszaniny zawierające w dalszym ciągu kombinacje związków z fragmentami 4-chlorochinolinowymi oraz 4-fenoksychinolinowymi oddzielnie dla każdego z izomerów 5- i 8-nitro.

Schemat 91

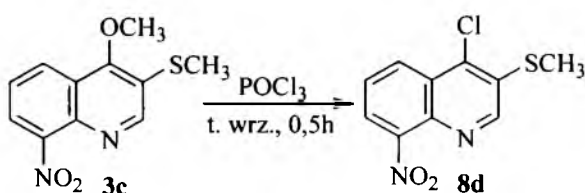


Ilość składników mieszaniny związków **8b**, **8d**, **9g** i **9i** można by zmniejszyć poprzez przekształcenie pochodnych chlorowych **8b**, **8d** w pochodne fenoksyłowe **9g**, **9i** lub odwrotnie. Nie obserwowałam reakcji mieszaniny związków **8b**, **8d**, **9g** i **9i** z

tlenochlorkiem fosforu, gdyż skład produktów był identyczny jak w wyjściowym materiale. Natomiast w reakcji mieszaniny związków **8b**, **8d**, **9g** i **9i** z fenolanem potasu w DMSO oba izomery z fragmentem 4-chlorowym **8b**, **8d** zostały przekształcone w pochodne fenoksyłowe: 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinolinę **9g** i 4-fenoksy-3-metylotio-8-nitrochinolinę **9i** (łatwe do rozdzielania chromatograficznego). W dalszych pracach, jako źródła pochodnych **9g** i **9i**, wykorzystywałam reakcję wyjściowej mieszaniny związków **8b**, **8d**, **9g** i **9i** z fenolanem potasu.

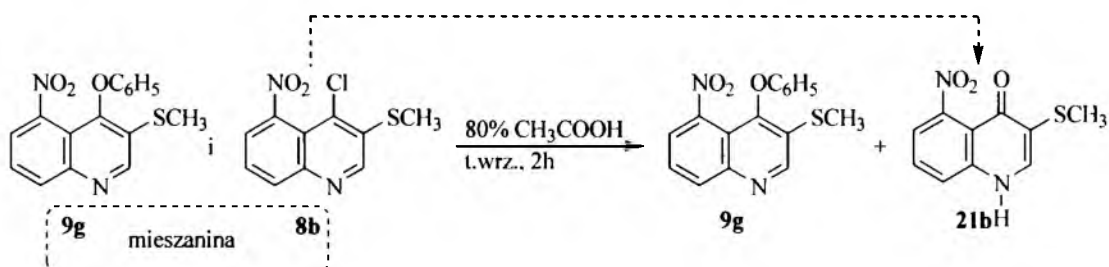
4-Chloro-3-metylotio-8-nitrochinolinę **8d**, otrzymałam także na niezależnej drodze poprzez reakcję 4-metoksy-3-metylotio-8-nitrochinoliny **3c** z  $\text{POCl}_3$  z wydajnością 88%.

Schemat 92



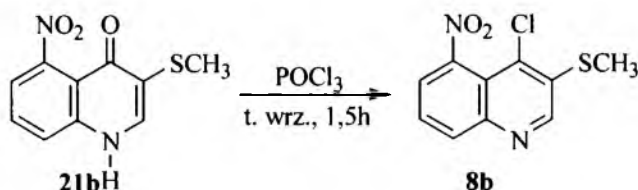
Pewien kłopot stanowiło uzyskanie 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinoliny **8b**. Rozważałam możliwość poddania mieszaniny 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinoliny **8b** oraz 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinoliny **9g** takiej reakcji, aby jedna z pochodnych uległa zużyciu np. poprzez reakcję hydrolizy, więc mieszaninę obu pochodnych 5-nitrowych (4-chloro i 4-fenoksy) **8b** i **9g** poddałam działaniu 80% kwasu octowego.

Schemat 93



Pochodna 4-fenoksy **9g** pozostała niezmieniona, a zawarta w mieszaninie 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinolina **8b** została zhydrolizowana do 3-metylotio-5-nitro-4(1H)-chinolonu **21b**, z którego w reakcji z  $\text{POCl}_3$  otrzymałam 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinolinę **8b**.

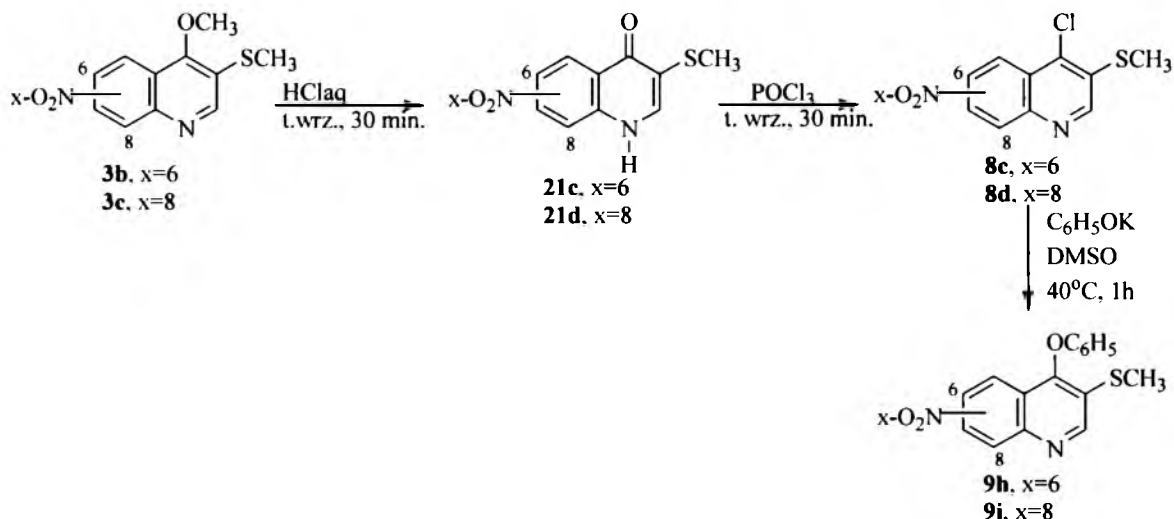
Schemat 94



W ten sposób wszystkie składniki mieszaniny metylo-5-nitrochinoliny **8b**, **8d**, **9g** i **9i**, (schemat 90) zostały zidentyfikowane.

Pochodne chlorowe i fenoksykowe izomerów 6- i 8-nitro uzyskałam także z 4-metoksy-3-metylotio-6- i 8-nitrochinoliny **3b** i **3c**:

Schemat 95



### Selektywne przekształcenie sulfidów **7b** i **7c** w 4-chloro-3-metylotio-5-nitro- i 8-nitro-chinoliny **8b** i **8d**

Punktem wyjścia do tej serii doświadczeń było porównanie reakcji, w których fenolan potasu reaguje z „nieznitrowanym” sulfidem dichinolinyowym **7a** wyłącznie przy pozycji C4', lecz obydwa pochodne nitrowe **7b** i **7c** w obydwu pozycjach aza-aktywowanych C4 i C4'.

Wyjaśnienie tych różnic można znaleźć w tym, że grupy nitrowe w pierścieniu benzenowym chinoliny aktywują podstawnik 4-chloro w reakcjach podstawienia nukleofilowego. [112-113] Zatem grupy 5-nitro i 8-nitro w sulfidach **7b** i **7c** aktywują podstawnik chlorowy przy węglu C4. To oddziaływanie sprzyja reakcji *fenoksy-dechlorowania* związków **7b** i **7c** i prowadzi do powstania sulfidów 4-fenoksy-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowych **17b**, **17c** (schemat 90 ścieżka a). Jednocześnie aktywowanie przez grupę sulfinylową pozycji C4' powoduje, że kolejna cząsteczka fenolanu potasu rozszczepia wiązania  $\gamma$ -chinolinył-siarka w sulfidach **17b**, **17c** i powstaje 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinolina **11a** oraz tiolany **9B** i **9C**, wychwytywane przez metylowanie jako 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **9g** i **9i**. (schemat 90 ścieżka b').



Obydwu ścieżkom reakcyjnym (ścieżki a i b') towarzyszy reakcja sulfidów **7b** i **7c** z fenolanem przy węglu C4' (ścieżka b), co prowadzi do 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinoliny **11a** oraz tioanów **8B** i **8D**, wychwytywanych przez metylowanie jako 4-chloro-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **8b** i **8d**.

Tabela 4

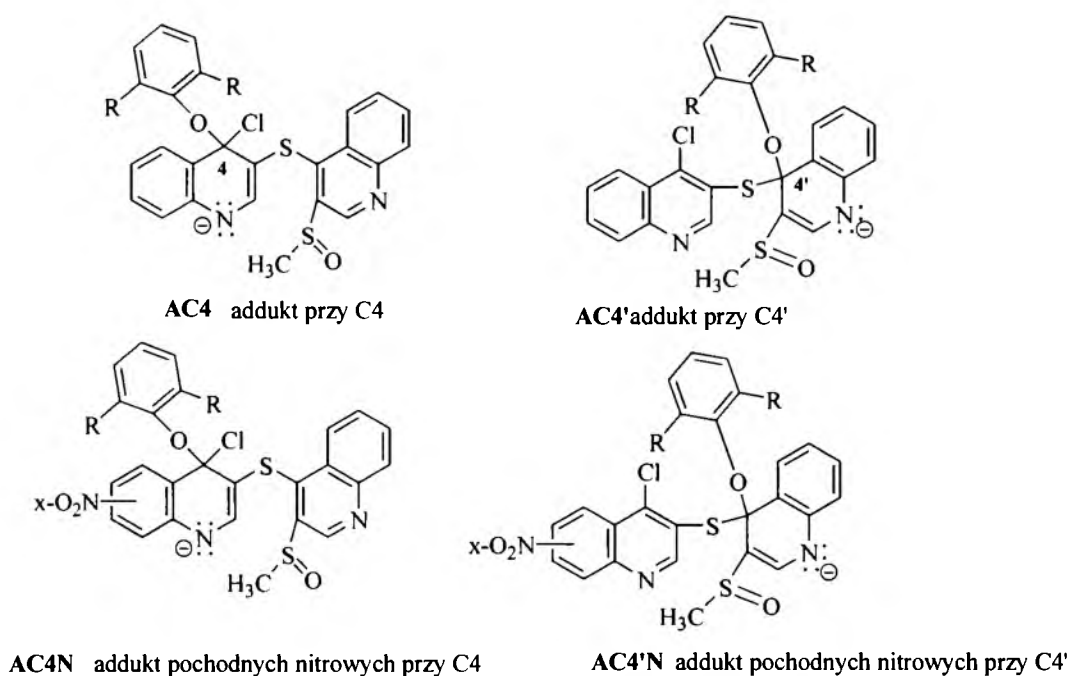
Wyniki reakcji sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowych **7b**, **7c** z fenolanami potasu. (schemat 90)

Substraty		Produkty, wydajność		
		<b>8b</b> (56%)	<b>9g</b> (30%)	<b>11a</b> (90%)
		<b>8b</b> (65%)	<b>9j</b> (5%)	<b>11b</b> (84%)
		<b>8b</b> (79%)	<b>9l</b> (13%)	<b>11c</b> (91%)
		<b>8b</b> (79%)	-	<b>11e</b> (90%)
		<b>8d</b> (21%)	<b>9i</b> (57%)	<b>11a</b> (90%)
		<b>8d</b> (40%)	<b>9k</b> (29%)	<b>11b</b> (84%)
		<b>8d</b> (52%)	-	<b>11c</b> (91%)
		<b>8d</b> (64%)	-	<b>11e</b> (90%)

Reakcje sulfidów dichinolinowych **7a,b,c** z fenolanem potasu powinny przebiegać wg mechanizmu  $S_NAr[A,E]$ , czyli rozpoczyna je addycja anionu fenolanowego do pozycji C4 lub C4' [30]. Można oczekiwać, że zwiększenie zatłoczenia przestrzennego w addukcie przy C4 lub przy C4' zmieni lub przesunie kierunek reakcji. Do reakcji ze związkami **7b,c** użyto więc 2-metylofenolanu potasu i 2,6-dimetylofenolanu potasu.

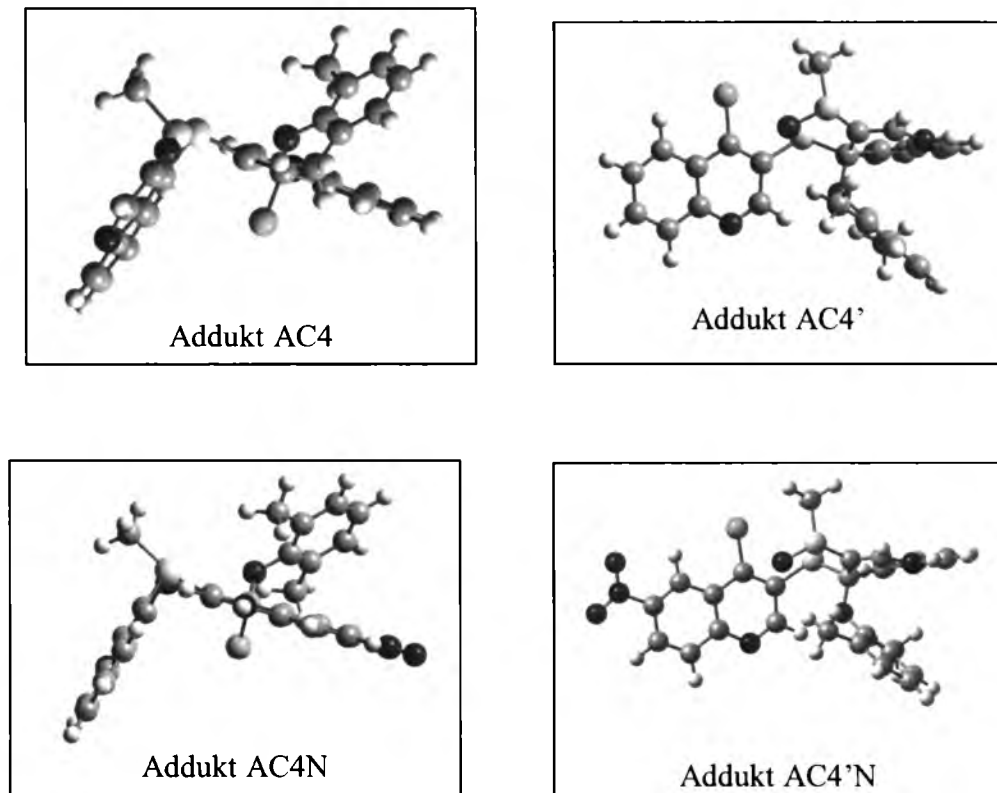
Jeśli jako układ odniesienia przyjąć reakcję z anionem fenolanowym, to zatłoczenie wywołane obecnością grup metylowych we wprowadzanych anionach metylo i dimetylofenolanowych prowadzi do spadku wydajności pochodnych fenolanowych typu **9** i wzrostu wydajności pochodnych chlorowych **8b** i **8d**, czyli utrudnia reakcję przy węglu C4. Ma to miejsce w większym stopniu w przypadku bardziej 'zatłoczonej' pozycji C4 w izomerze 5-nitro **7b**, niż pozycji C4 w izomerze 8-nitro **7c**. Postęp przy zwiększeniu zatłoczenia przestrzennego w addukcie przy C4 lub przy C4' można śledzić poprzez zmiany w proporcjach produktów: 4-chlorochinolin **8** (ścieżka b, addukt przy C4') vs 4-aryloksychinolin **9** (schemat 90 ścieżka a, addukt przy C4).

Schemat 96



W przypadku izomerów 5-nitro proporcje produktów **8** : **9** zmieniają się następująco: 1,9 : 1 dla reakcji z fenolanem potasu, 13 : 1 dla reakcji z 2-metylofenolanem potasu, zaś w przypadku reakcji z 2,6-dimetylofenolanem potasu jedynym produktem uzyskanym przez metylowanie frakcji tiolanowej jest 4-chloro-3-

metylotio-5-nitrochinolina **8b**. Podobną tendencję obserwuje się dla izomerów 8-nitro, gdyż proporcje produktów **8** : **9** zmieniają się następująco: 0,37 : 1 dla reakcji z fenolanem potasu, 1,4 : 1 dla reakcji z 2-metylofenolanem potasu, 4 : 1 dla reakcji z 2,6-dimetylofenolanem potasu i dopiero w przypadku reakcji z 2-etylo-6-metylofenolanem potasu jedynym produktem uzyskanym przez metylowanie frakcji tiolanowej jest 4-chloro-3-metylotio-8-nitrochinolina **8d**. Ciekawe jest to, że 2-*t*-butylo-6-metylofenolan potasu nie reaguje z mieszaniną sulfidów **7b** i **7c**.



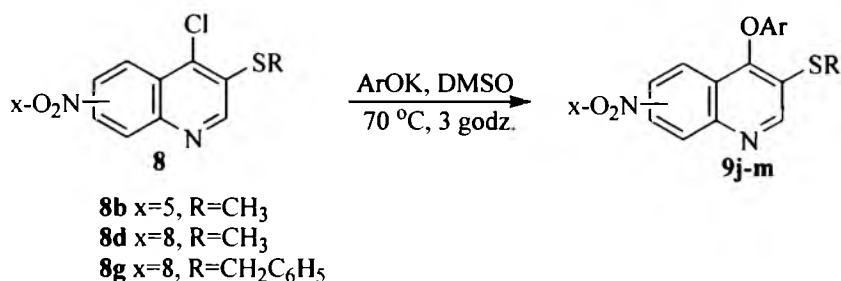
Rys. 1 Budowa adduktów przy węglach C4 i C4' obliczona w programie Gaussian.

### 3.3.5 Otrzymywanie 4-aryloksychinolin **9** lub **11**

Wzorce 4-aryloksychinolin **9** lub **11** potrzebne do analizy produktów przemian sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowych **7b**, **7c** z fenolanami potasu otrzymałam na niezależnej drodze.

4-Aryloksy-3-alkilotio-5- i 8-nitrochinoliny **9j-m** powstały z 4-chloro-3-alkilotio-5- i 8-nitrochinolin **8**, w reakcji z odpowiednim fenolanem potasu w DMSO.

Schemat 97

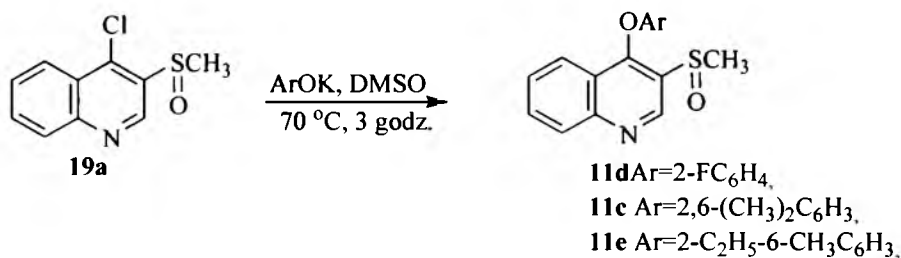


Powstałe związki:

$\text{9j } x=5, \text{ R}=\text{CH}_3, \text{ Ar}=\text{2-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{9l } x=5, \text{ R}=\text{CH}_3, \text{ Ar}=\text{2,6-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{9k } x=8\text{-NO}_2, \text{ R}=\text{CH}_3, \text{ Ar}=\text{2-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $\text{9l } x=8, \text{ R}=\text{CH}_3, \text{ Ar}=\text{2,6-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ ,  $\text{9m } x=8\text{-NO}_2, \text{ R}=\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6, \text{ Ar}=\text{2,6-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3$ .

Taką samą procedurę zastosowano do otrzymania 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolin **11** z 4-chloro-3-metylosulfinylochinoliny **19a**.

Schemat 98



Uzyskane tą metodą 4-aryloksychinoliny **9** i **11** wykazują takie same właściwości jak i materiały uzyskane w reakcji sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowych **7b**, **7c** z fenolanami potasu (pkt.3.3.4 )

### 3.4 Badania nad reakcjami 7-tlenku tiochinantrenu **12a** oraz jego nitrowymi pochodnymi **12b-h**

W poszukiwaniu nowych źródeł 3,4-dipodstawionych chinolin sięgnęłam do reakcji, w których zamierzałam wykorzystać podstawiony tiochinantren (schemat 74).

Opisane w literaturze reakcje tiochinantrenu z mieszaniną nitrującą, prowadzą najpierw do 7-tlenku tiochinantrenu **12a** potem do produktów nitrowania **12b-e**. [114-116]

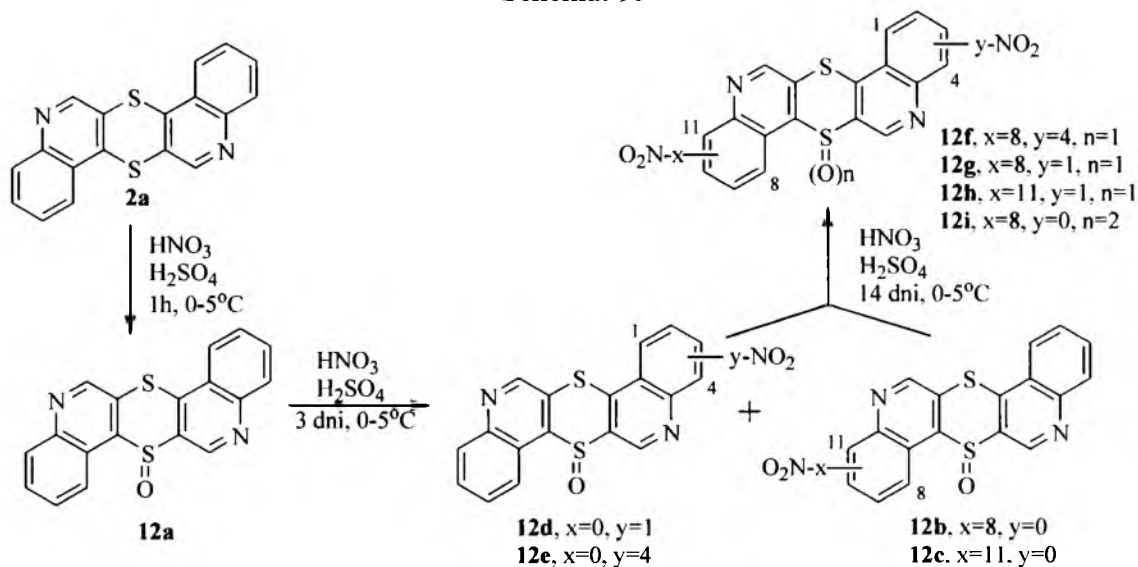
Ponieważ jednak pochodne nitrowe 7-tlenku tiochinantrenu **12b-e** powstają z niezadawalającymi wydajnościami, pierwszym krokiem była próba poprawy wydajności w syntezie tych związków.

### 3.4.1 Reakcje 7-tlenku tiochinantrenu **12a** z mieszaniną nitrującą

(Praca własna [83])

Reakcja tiochinantrenu **2a** z mieszaniną nitrującą w temp. 0-5°C w czasie 1 godziny prowadzi do otrzymania 7-tlenku tiochinantrenu **12a**. [114] Jednak po wydłużeniu czasu reakcji do 3 dni następuje nitrowanie otrzymanego 7-tlenku tiochinantrenu **12a** w pozycjach 1, 4, 8, 11 (schemat 99).[115] Proces ten prowadzi do uzyskania mieszaniny o składzie: **12a**-40%, **12b**-32%, **12c**-11%, **12d**-5%, **12e**-12%.

Schemat 99



Ponieważ wydajności nitrowych pochodnych **12b-e** były dosyć niskie użyto dużego nadmiaru mieszaniny nitrującej i wydłużono czas reakcji do 14 dni. Jak wykazano później (pkt. 3.4.4) mieszanina poreakcyjna zawiera 7-tlenki mononitrotiochinantrenów **12b-e** oraz 7-tlenki dinitrotiochinantrenów **12f**, **12g**, **12h**. Analiza elementarna mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** (C 53,04%, H 2,10%, N 12,15%, S 15,93%) w porównaniu z wartościami 7-tlenków mononitrotiochinantrenów **12b-e** (C 56,98%, H 2,39%, N 11,18%, S 16,90%) oraz 7-tlenków dinitrotiochinantrenów **12f-h** (C 50,94%, H 1,90%, N 13,20%, S 15,11%) wskazuje, że mieszanina ta zawiera ok. 42% 7-tlenków mononitrotiochinantrenów **12b-e** oraz ok. 58% 7-tlenków dinitrotiochinantrenów **12f-h**. Analiza TLC wskazywała na to, że mieszanina zawierała ok. 11 związków. Poprzez kolumnę chromatograficzną ( $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v) udało się wydzielić jedynie frakcje zawierające mieszaniny 7-tlenków mononitrotiochinantrenów **12b-e** (co potwierdzają piki molekularne w widmach MS  $M^+=379$ ) oraz 7-tlenków dinitrotiochinantrenów **12f-h** ( $M^+=424$ ).

W widmach MS obserwuje się również pik  $M^+=395$ , który odpowiada 7,7-ditlenkowi 8-nitrotiochinantrenu **12i**, który również występuje w mieszaninie 7-tlenków nitrotiochinantrenów.

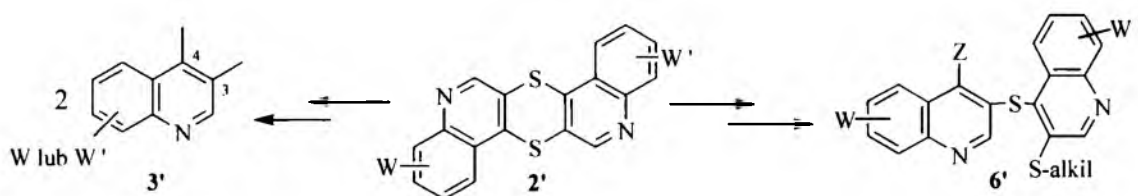
Na otrzymanych frakcjach przeprowadzone zostały reakcje potwierdzające obecność grupy sulfinyłowej (reakcja z  $H^+/KI$ ) [117], oraz grupy nitrowej (redukcja do arylohydroksyloamin i reakcja z jonami  $Ag^+$ ). [117] W widmie IR występują pasma przy  $\nu \sim 1050 - 1089\text{ cm}^{-1}$  charakterystyczne dla wiązań S-O w grupie sulfinyłowej [118] oraz pasma przy  $\nu \sim 1360\text{ cm}^{-1}$  i  $\nu \sim 1530\text{ cm}^{-1}$  charakterystyczne dla wiązań w grupie nitrowej [118].

W celu określenia zawartości sulfotlenków w mieszaninie 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** wykorzystano reakcję redukcji sulfotlenków jodowodorem w bezwodniku trifluorooctowym [117], a następnie miareczkowanie wydzielonego jodu mianowanym roztworem tiosiarczanu sodu. Oznaczono zawartość grupy sulfinyłowej w 7-tlenku tiochinantrenu **12a** na  $99,8 \pm 0,2\%$ . W ten sam sposób określono zawartość grupy sulfinyłowej w mieszaninie 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** na 85- 87%.

### 3.4.2. Oksydatywne chlorowanie 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-12h**. (Praca własna [83])

W dotychczasowych badaniach nad przemianami tiochinantrenu wypracowano takie rozwiązania, w których tiochinantren ulega rozpadowi z zachowaniem obydwu reszt chinolinowych w cząsteczce produktu, co prowadzi do struktur sulfidów 3,4'-dichinolinyłowych **6'** [30], albo takie, w których następuje całkowity rozpad tiochinantrenu do dwóch jednostek chinolinowych **3'** [108] (schemat 100).

Schemat 100

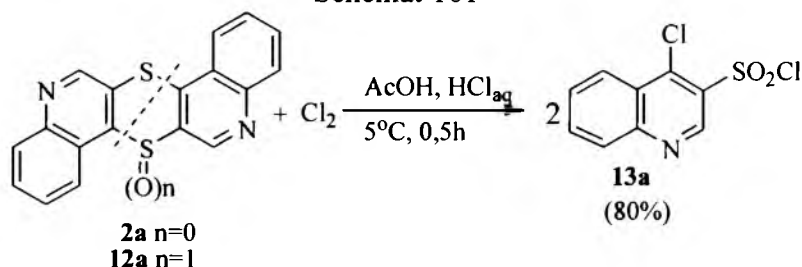


Ze względu na skomplikowany charakter mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** można było oczekiwać, że reakcja w której nastąpi całkowity rozpad tiochinantrenu do pochodnej monochinolinowej będzie prowadziła do zmniejszenia ilości produktów niż w przypadku tylko częściowego rozpadu 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h**. W związku z tym do badań nad przemianami i charakterem

mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** przyjęto rozwiązania prowadzące do jednostek monochinolinowych. Spośród tych rozwiązań jednym z najbardziej efektywnych była reakcja oksydacyjnego chlorowania tiochinantrenu prowadząca do chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** (schemat 101) [108].

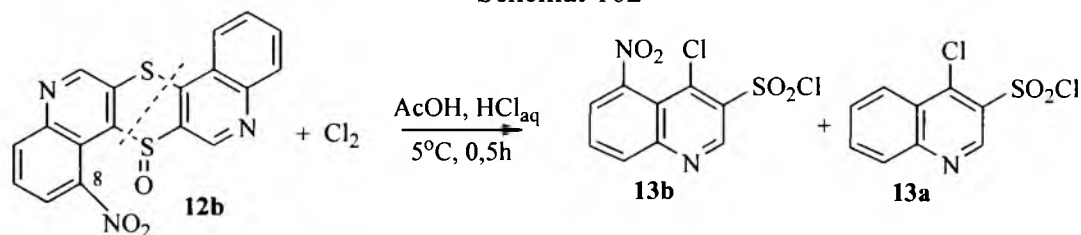
Przed próbami chlorowania mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** oznaczanej jako *OTqNO<sub>2</sub>* przeprowadzono pilotową reakcję na 7-tlenku tiochinantrenu **12a**. Okazało się, że ta reakcja wymaga przeprowadzenia jej w obecności stężonego kwasu solnego. Produktem tej reakcji był także chlorek 4-chloro-3-chinolinosulfonylowy **13a**.

Schemat 101



Jako modelowy przykład reakcji chlorowania nitrowych pochodnych 7-tienku tiochinantrenu przyjęto reakcję 7-tienku 8-nitro-tiochinantrenu **12b**, ponieważ jest to najwydajniejszy produkt reakcji nitrowania tiochinantrenu [115]. Reakcja związku **12b** z gazowym chlorem w środowisku kwasu octowego i solnego, prowadzona w temp.  $5^\circ\text{C}$  i w czasie 30 min., przebiega z całkowitym zużyciem substratu.

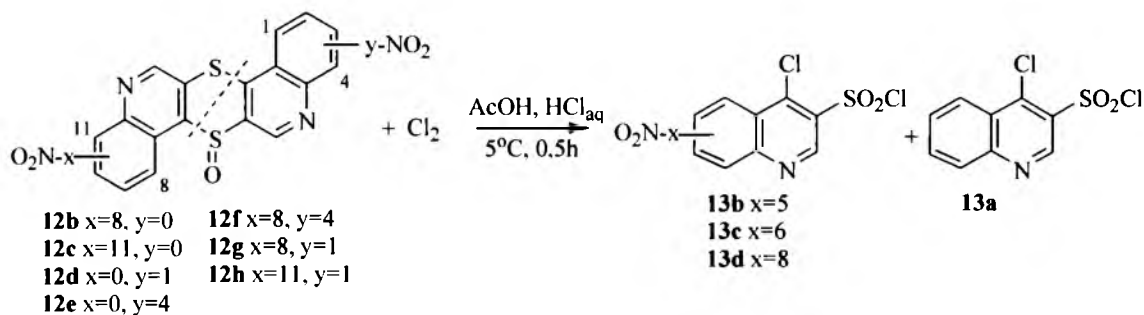
Schemat 102



Otrzymano mieszaninę zawierającą dwa spodziewane produkty: chlorek 4-chloro-3-chinolinosulfonylowy **13a** oraz chlorek 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowy **13b**. Mieszaninę produktów **13a** i **13b** rozdzielono na kolumnie chromatograficznej. Te wyniki zachęcały do bezpośredniego oksydacyjnego chlorowania mieszaniny *OTqNO<sub>2</sub>* **12b-12h** w obecności 80% kwasu octowego i stężonego kwasu solnego. Prowadzi ono do mieszaniny czterech chlorków chinolinosulfonylowych **13a-d** w proporcji **13a:13b:13c:13d** = 0,57:0,96:0,05:1, jak wynika z intensywności sygnałów protonów 2-chinolinowych w widmie  $^1\text{H}$  NMR. Analiza tej mieszaniny metodą chromatografii

cienkowarstwowej wykazuje obecność trzech głównych plamek o wartościach: **13a** ( $R_f=0,51$ ), **13b** ( $R_f=0,42$ ) i **13d** ( $R_f=0,36$ ).

Schemat 103

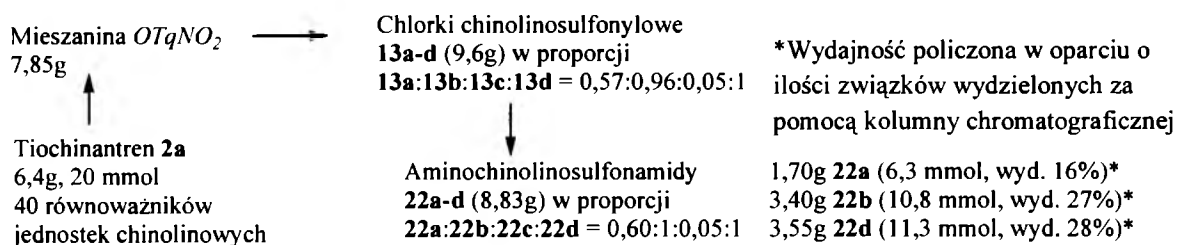


W próbie rozdziłu na kolumnie chromatograficznej otrzymano związek **13a** (58%) oraz mieszaninę związków **13b** i **13d** (54%).

Z powodu małej trwałości sulfochlorków **13** mieszaninę sulfochlorków **13a-d** poddano reakcji z dimetyloaminą (schemat 104). Uzyskano mieszaninę 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamilo)-5-, 6- i 8-nitrochinolin w stosunku **22a:22b:22c:22d** = 0,60:1:0,05:1 z wydajnością łączną 75%.

Oszacowanie wydajności uzyskiwania chlorków nitrochinolinosulfonylowych **13a-d** z tiochinantrenu **2a** przedstawiono na schemacie 104.

Schemat 104



Wyjściowy tiochinantren **2a** został użyty w ilości 6,4g, (20 mmol), co odpowiada 40 milirównoważnikom jednostek chinolinowych. Po reakcji z mieszaniną nitrującą otrzymano mieszaninę  $OTqNO_2$  (7,85g), a z niej kolejno mieszaninę sulfochlorków **13a-d**, a potem mieszaninę 4-dimetyloamino-3-chinolino-*N,N*-dimetylosulfonamidów **22a-d**. Proporcje zawartości sulfochlorków **13a-d** i chinolinosulfonamidów **22a-d** są w obydwu mieszaninach bardzo bliskie. A zatem poprzez ilości uzyskanych chinolinosulfonamidów **22a-d** można oszacować skład mieszaniny  $OTqNO_2$  w aspekcie zawartości pochodnych nitrowych.

Znaczna przewaga jednostek nitrochinolinowych nad jednostkami chinolinowymi bez grupy nitrowej potwierdza wcześniej przedstawioną hipotezę, że

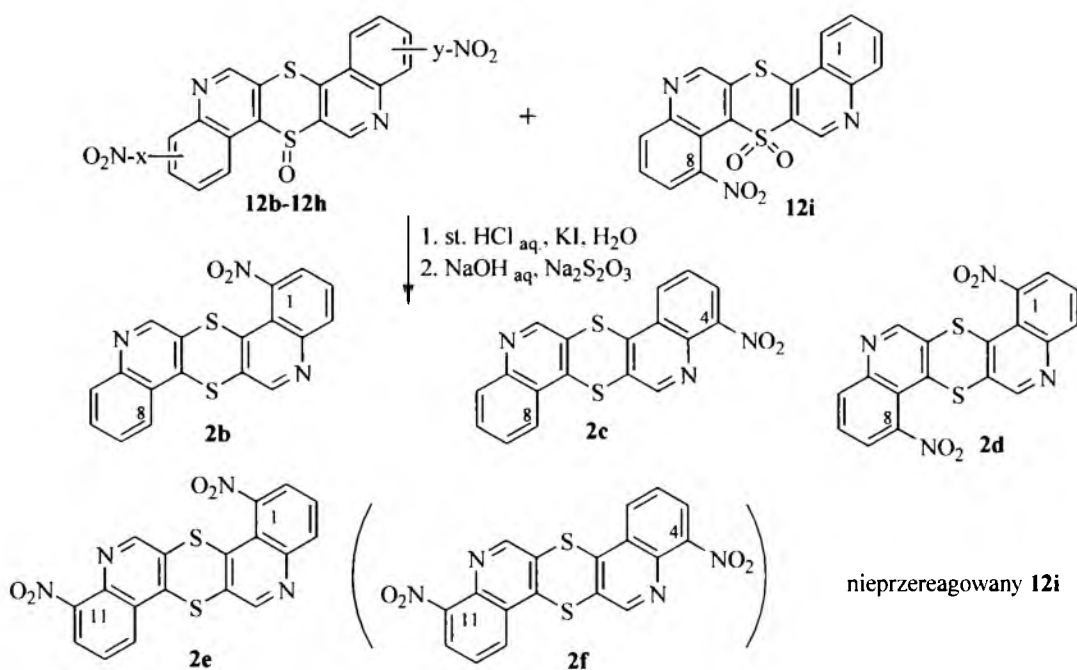


mieszanina  $OTqNO_2$  zawiera więcej niż 3,5 jednostki nitrochinolinowej na jedną jednostkę nieznitrowaną chinolinową, co wskazuje na to, że mieszanina zawiera ok. 56% 7-tlenków dinitrotiochinantrenu oraz ok. 44% 7-tlenków mononitrotiochinantrenów.

### 3.4.3 Próba charakterystyki i rozdziału mieszaniny nitrotiochinantrenów **2b-e** (Praca własna [83])

W celu zmniejszenia ilości składników mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h**, rozważano możliwość zredukowania grupy sulfinyłowej do grupy sulfidowej. Po wstępnych reakcjach okazało się, że redukcję 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** można przeprowadzić za pomocą jodku potasu w stężonym kwasie solnym.

Schemat 105



**12b** x=8, y=0; **12c** x=11, y=0; **12d** x=0, y=1; **12e** x=0, y=4; **12f** x=8, y=4; **12g** x=8, y=1; **12h** x=11, y=1

Analiza TLC wykazała, że mieszanina nitrotiochinantrenów **2b-e** i **12i** zawiera 5 związków. Rozdział tej mieszaniny przeprowadziłam poprzez podwójną chromatografię kolumnową w układzie SiO<sub>2</sub>/ chlorek metylenu – aceton 30 : 1, v/v a potem Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ chlorek metylenu : heksan : aceton 60 : 4 : 1 v/v). (dokładny opis w pkt. 5.20)

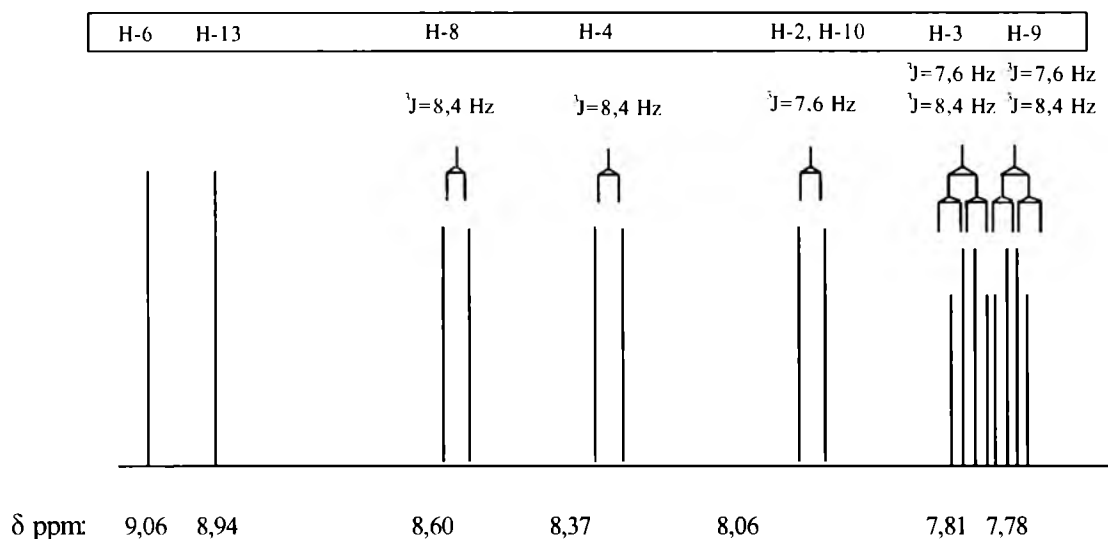
W ten sposób wyodrębniłam 1,11-dinitrotiochinantren **2e** ( $R_f=0,44$ ), 4-nitrotiochinantrenu **2c** ( $R_f= 0,32$ ), 1,8-dinitrotiochinantren **2d**, 1-nitrotiochinantrenu

**2b** oraz nieoczekiwany 7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu **12i** ( $R_f=0,28$ ). Związek **12i** nie ulega przemianie w reakcji z jodkiem potasu w stężonym kwasie solnym, gdyż grupa sulfonowa w tych warunkach nie ulega redukcji. [119] W mieszaninie nitotiochinantrenów **2** nie stwierdzono obecności 4,11-dinitrotiochinantrenu **2f**.

Najważniejszym krokiem w ocenie budowy wydzielonych związków była analiza widm  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR z wykorzystaniem technik COSY, HSQC, HMQC (kopie widm załączam w Suplemencie). Przedstawiam ją na przykładzie 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** (czyli substancji wydzielonej z frakcji II).

Postępowanie analityczne obejmowało kroki analityczne od i) do v).

Krok i): widmo  $^1\text{H}$  NMR 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** wskazuje na obecność 8 protonów: 2 singlety protonów  $\alpha$ -chinolinyłowych oraz 6 protonów pochodzących od pierścieni benzenowych występujących na widmie w postaci dwóch dubletów jednoprotonowych, jednego dubletu dwuprotonowego oraz dwóch jednoprotonowych pozornych trypletów (dubletu dubletów) (załącznik 1 oraz Ryc 1). Dowodzi to, że grupy nitrowe muszą być połączone z pierścieniami benzenowymi, gdyż ilość protonów  $\alpha$ -chinolinyłowych się nie zmieniła.

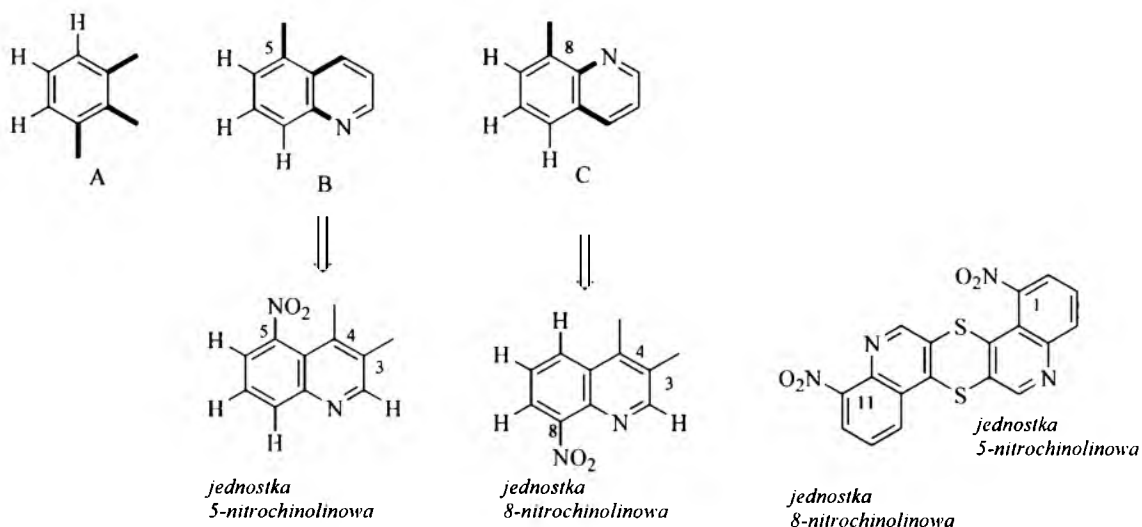


Rys. 2 Schemat widma  $^1\text{H}$  NMR 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e**

Krok ii) Dla ustalenia powiązań pomiędzy sygnałami protonów zdjęto widmo  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY. (załącznik 2) Pozwoliło to na posegregowanie 6 protonów pierścieni benzenowych na dwie trójprotonowe grupy występujące w dwóch układach AMX. Pierwszy układ zawierał: dublet przy  $\delta=8,60$  ppm (1 proton), dublet przy  $\delta=8,06$  ppm

(1 proton), dublet dubletów przy  $\delta=7,78$  ppm (1 proton, dwie stałe  $^3J = 8,4$  Hz i  $^3J = 7,6$  Hz). Drugi układ zawierał: dublet przy  $\delta=8,37$  ppm (1 proton), dublet przy  $\delta=8,06$  ppm (1 proton), dublet dubletów przy  $\delta=7,81$  ppm (1 proton, dwie stałe  $^3J = 8,4$  Hz i  $^3J = 7,6$  Hz). Dla charakterystyki obydwu układów kluczowe znaczenie ma fakt występowania w każdej z grup jednego protonu z dwiema stałymi  $^3J$  (7~8 Hz), czyli stałymi *orto*, co charakteryzuje układ AMX. Ponieważ układ AMX dotyczy struktury 1,2,3-tripodstawionego benzenu (Schemat 106 wzór A), to w przypadku protonów pierścienia benzenowego 3,4-dipodstawionych chinolin kryteria te spełniają pochodne 5-podstawione i 8-podstawione (Schemat 106, wzory, B i C). Występowanie dwóch różnych układów AMX dowodzi, że grupy nitrowe w 1,11-dinitrotiochinantrenie **2e** będą występowały w pozycjach 5- i 8-chinolinowych, czyli w pozycjach 1 i 11 wg numeracji 'tiochinantrenowej'.

Schemat 106

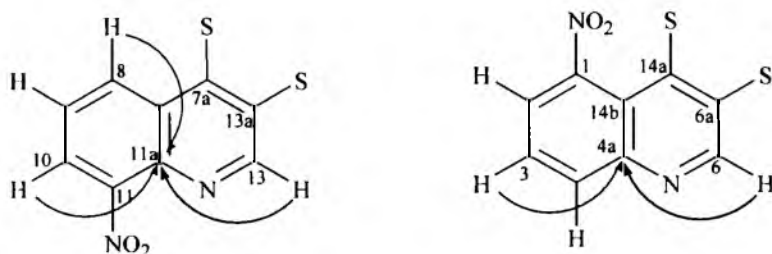


W ten sposób została ustalona struktura 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e**, lecz nie zostało rozwiązane widmo  $^1\text{H}$  NMR tego związku, ponieważ nie ustalono, z którą jednostką chinolinową są skorelowane singletowe sygnały protonów  $\alpha$ -chinolinowych. Ta korelacja została ustalona poprzez widma dwuwymiarowe HSQC i HMBC. Krok iii) W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR obserwuje się sygnały rezonansowe pochodzące od ośmiu trzeciorzędowych atomów węgla oraz ośmiu czwartorzędowych atomów węgla (załącznik 4)

Krok iv) Widmo HSQC dotyczy korelacji C-H przez jedno wiązanie. Analiza tego widma wykazuje, które atomy węgla są bezpośrednio związane z protonami. Wyniki tej analizy przedstawia tabela 6.

Krok v) Widmo HMQC pokazuje że, łatwo rozróżnialny proton  $\alpha$ -chinolinowy (H-6) koreluje poprzez trzy wiązania z węglem C-4a (147,8), z którym koreluje także proton H-3 (należący do jednostki 5-nitrochinolinowej).

Schemat 107

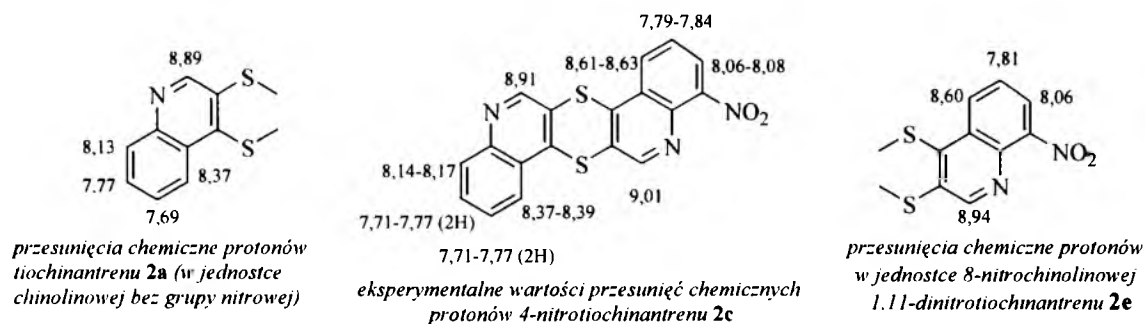


W drugiej jednostce chinolinowej z atomem mostkowym C-11a przez trzy wiązania korelują trzy protony: H-13 ( $\alpha$ -chinolinowy), H-8 oraz H-10. Skorelowanie singletowych sygnałów protonów  $\alpha$ -chinolinyłowych z jednostkami chinolinowymi (schemat 107) pozwoliło na rozwiązanie widma  $^1\text{H}$  NMR 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e**.

Z porównania widma tiochinantrenu **2a** oraz widma 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** można sądzić, że wyodrębniony nitrotiochinantren z frakcji III zawiera jednostkę chinolinową niepodstawioną oraz jednostkę chinolinową podstawioną grupą nitrową w pozycji 8 czyli jest to 4-nitrotiochinantren **2c**.

Na schemacie 108 przedstawiam przesunięcia chemiczne dla protonów w nieznitrowanej jednostce chinolinowej tiochinantrenu **2a** i przesunięcia chemiczne dla protonów w jednostce 8-nitrochinolinowej 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** i ich przypisanie w oparciu o wartości eksperymentalne dla 4-nitrotiochinantrenu **2c**.

Schemat 108



Ocenę pozostałych widm przeprowadzono analogicznie jak w przypadku związku **2e** lub **2c** i zestawiono w tabeli 5.

Tabela 5

Przesunięcia chemiczne  $\delta$  [ppm] w widmach  $^1\text{H}$  i  $^{13}\text{C}$  NMR związków **2a**, **2b**, **2c**, **2d**, **2e** w deuteriochloroformie.

	<b>2a</b> [120]	<b>2b</b>		<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>2e</b>	
	tiochinantren	1-nitrotiochinantren		4-nitrotiochinantren	1,8-dinitrotiochinantren	1,11-dinitrotiochinantren	
pozycja	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{H}}$	$\delta_{\text{C}}$
1	8,37	-	146,7	8,61-8,63	-	-	146,6
2	7,69	8,01	124,8	7,79-7,84	8,05	8,06	125,2
3	7,77	7,77	128,3	8,06-8,08	7,79	7,78	128,7
4	8,13	8,34	135,5	-	8,36	8,37	135,5
4a			147,7				147,8
6	8,89	9,06	150,7	9,01	8,98	9,06	150,5
6a			131,14				130,7
7a			145,2				145,8
7b			126,8				127,6
8	8,37	8,34	123,8	8,37-8,39	-	8,60	127,7
9	7,69	7,71	128,4	7,71-7,77	8,05	7,81	127,1
10	7,77	7,79	130,7	7,71-7,77	7,79	8,06	124,4
11	8,13	8,13	130,2	8,14-8,17	8,36	-	149,0
11a			147,4				138,9
13	8,89	8,84	148,1	8,91	8,98	8,94	150,1
13a			131,14				129,6
14a			144,5				144,1
14b			119,8				119,8

Budowę fragmentów chinolinowych nitrotiochinantrenów potwierdziłam poprzez reakcję chlorolizy (pkt 5.16d). W przypadku 1,11-dinitrotiochinantren **2e** prowadziła ona do otrzymania mieszaniny chlorku 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13b** i chlorku 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13d**.

#### Ustalanie struktury związku **12i**

Z frakcji VI został wydzielony związek o masie cząsteczkowej 395 (widmo MS:  $m/e=395$ , 100%), co odpowiada strukturom ditlenków nitrotiochinantrenu.

Poprzez analizę widm  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR oraz COSY, HSQC, HMQC ustalono korelacje dalekiego zasięgu  $^{13}\text{C}$  -  $^1\text{H}$  oraz ostatecznie przypisano sygnały protonom (schemat 110) oraz atomom węgla.

**12i**

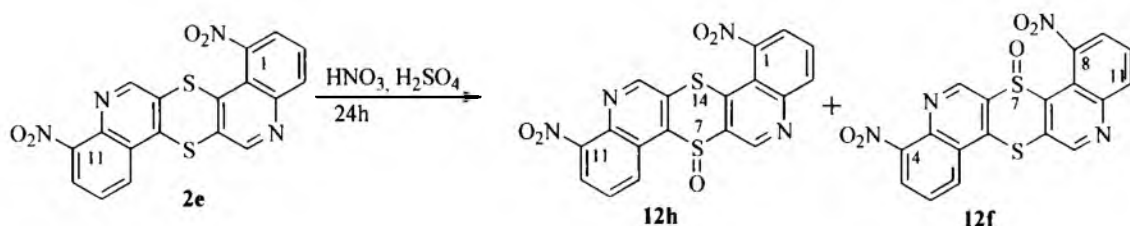
### 3.4.4 Utlenianie nitrotiochinantrenów 2b-2e za pomocą mieszaniny nitrującej

(Praca własna [83])

W celu scharakteryzowania składu mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** każdy z otrzymanych nitrotiochinantrenów **2b**, **2c**, **2d**, **2e** poddano reakcji utleniania za pomocą mieszaniny nitrującej. Reakcje otrzymywania 7-tlenków mononitrotiochinantrenów **12b**, **12c**, **12d** i **12e** zostały już opisane.[115]

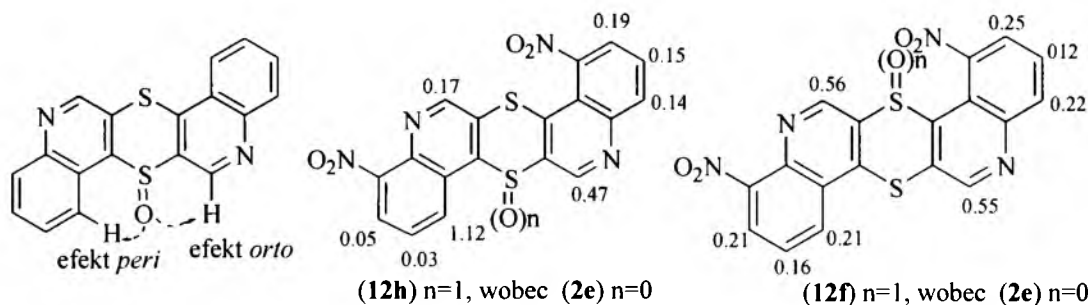
Utlenianie 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** prowadziło do otrzymania dwóch związków, które rozdzielono na kolumnie chromatograficznej (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : aceton 30 :1). W widmach IR obu związków obserwuje się pasma charakterystyczne dla wiązań w grupie sulfinylowej 1059-1085 cm<sup>-1</sup>

Schemat 111

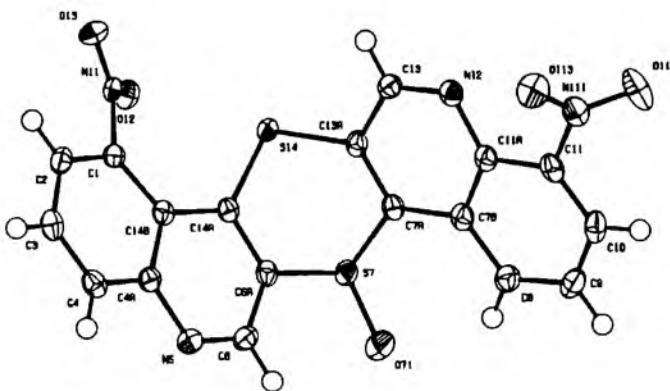


Kluczowe znaczenie w przypisaniu struktury przyniosły informacje o spektroskopowych efektach oddziaływania grupy sulfinylowej na protony *peri* i *orto*. [130] W przypadku 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** występują oba efekty *peri* oraz *orto*, natomiast dla 7-tlenku 4,8-dinitrotiochinantrenu **12f** obserwuje się tylko efekt *orto*. Wartości różnic pomiędzy przesunięciami chemicznymi odpowiednich protonów  $\Delta\delta_H = \delta_{\text{sulfolenku}} - \delta_{\text{sulfidu}}$  dla 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** wobec 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** (w CDCl<sub>3</sub>) oraz dla 7-tlenku 4,8-dinitrotiochinantrenu **12f** wobec 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** (w DMSO-d<sub>6</sub>) przedstawia schemat 112.

Schemat 112

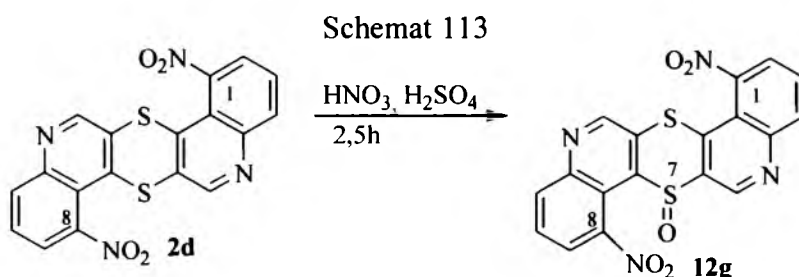


Wnioski dotyczące struktur związków **12f** i **12h** zostały potwierdzone także poprzez analizę rentgenostrukturalną kryształu 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h**.



Rys.3. Projekcja ORTEP przedstawiająca budowę 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h**.

Reakcja 1,8-dinitrotiochinantrenu **2d** z mieszaniną nitrującą prowadziła do otrzymania 7-tlenku 1,8-dinitrotiochinantrenu **12g**.



Utlenianie nitrotiochinantrenów **2b-e** pozwoliło na odtworzenie składu mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów. Z 11 plamek na chromatogramie mieszaniny *OTqNO<sub>2</sub>* czyli mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12** możliwe było zidentyfikowanie 9 związków.

Tabela 6

Wyniki reakcji nitrotiochinantrenu **2b-e** z mieszaniną nitrującą.

Substrat	Produkt	R <sub>f</sub> (TLC – 2D) SiO <sub>2</sub> , CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> :CH <sub>3</sub> OH 23:1
1,11-dinitrotiochinantren <b>2e</b>	7-tlenek 1,11-dinitrotiochinantrenu <b>12h</b>	0,78
	7-tlenek 4,8-dinitrotiochinantrenu <b>12f</b>	0,65
1,8-dinitrotiochinantren <b>2d</b>	7-tlenek 1,8-dinitrotiochinantrenu <b>12g</b>	0,69
1-nitrotiochinantren <b>2b</b>	7-tlenek 1-nitrotiochinantrenu <b>12d</b>	0,63
	7-tlenek 8-nitrotiochinantrenu <b>12b</b>	0,55
4-nitrotiochinantren <b>2c</b>	7-tlenek 4-nitrotiochinantrenu <b>12e</b>	0,57
	7-tlenek 11-nitrotiochinantrenu <b>12c</b>	0,53
-----	7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu <b>12i</b>	0,75
-----	7-tlenek tiochinantrenu <b>12a</b>	0,44

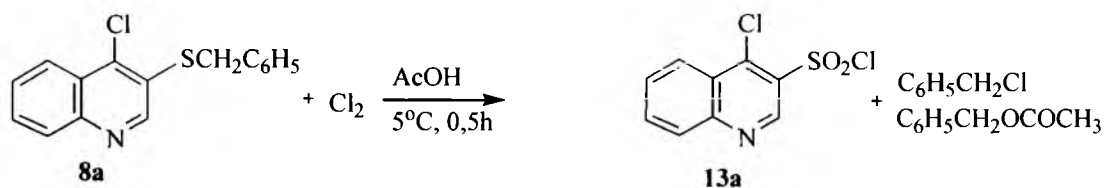


### 3.4.5 Otrzymywanie chlorków 4-chloro-3-chinolinosulfonylowych **13b-d** na niezależnej drodze (Praca własna [83])

Referencyjne próbki chlorków 4-chloro-3-chinolinosulfonylowych **13b-d** potrzebne do toku analizy związanego z badaniami nad chlorowaniem mieszaniny *OTqNO<sub>2</sub>* otrzymano na niezależnej drodze.

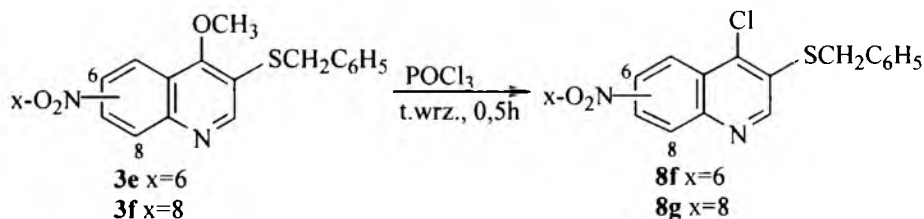
4-Chloro-3-benzyltiochinolina **8a** może być wykorzystana do syntezy chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a**. Reakcję przeprowadza się przy użyciu gazowego chloru w 80% kwasie octowym. Prowadzi ona do odejścia grupy benzylowej w postaci chlorku benzylu i octanu benzylu, natomiast fragment siarkowy zostaje oksydatywnie schlorowany do grupy chlorosulfonowej. [108]

Schemat 114



Taką procedurę zastosowano do syntez chlorków 4-chloro-3-chinolinosulfonylowych zawierających w pierścieniu benzenowym grupę nitrową czyli związków **13b**, **c** i **d**. Substraty zawierające podstawnik chlorowy przy węglu C4 oraz grupę tiobenzylową w pozycji 3 otrzymałam z sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitro-3,4'-dichinolinylowych **6b** i **6c** począwszy od reakcji z fenolanem potasu. Otrzymaną mieszaninę 4-metoksy-6- i 8-nitrochinolintiolanów **3B** i **3C** poddałam reakcji benzylowania, powstałą mieszaninę pochodnych benzylowych **3e** i **3f** (schemat 81) rozdzieliłam chromatograficznie, a potem czyste związki **3e** i **3f** przeprowadziłam w 4-chloro-3-benzyltio-6- lub 8-nitrochinoliny **8f**, **8g** w reakcji z  $\text{POCl}_3$ .

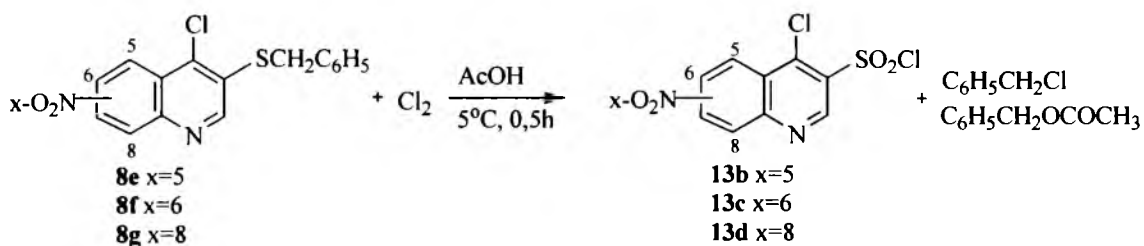
Schemat 115



Izomer 5-nitro **8e** otrzymałam w procesie benzylowania 4-chloro-5- i 8-nitro-3-chinolintiolanów powstałych w reakcji sulfidów 4-chloro-3'-metylosulfinylo- 5- i 8-nitro-3,4'-dichinolinylowych **7b** i **7c** z 2,6-dimetylofenolanem potasu (schemat 90).

Reakcja oksydacyjnego chlorowania pochodnych benzytowych **8e**, **8f**, **8g** prowadziła zgodnie z oczekiwaniem do chlorków 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-chinolinosulfonowych **13b**, **13c**, i **13d**.

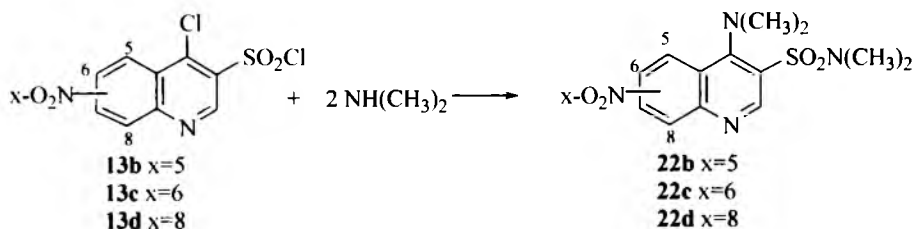
Schemat 116



Widma  $^1\text{H}$  NMR i dane z analiz elementarnych potwierdzają zakładaną budowę związków **13b**, **13c** i **13d**.

Wszystkie sulfochlorki **13b**, **13c** i **13d** poddałam reakcji z dimetyloaminą w wyniku czego, otrzymałam odpowiednio 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-5-, 6- i 8-nitrochinoliny **22b**, **22c** i **22d**.

Schemat 117

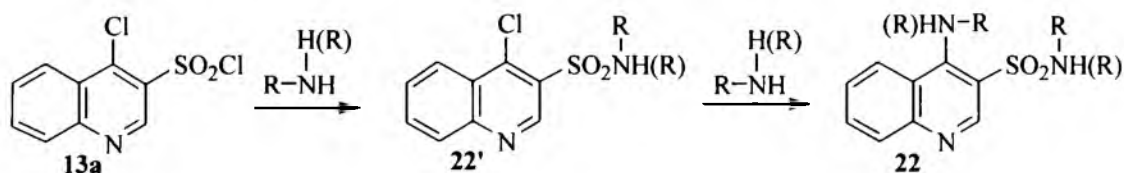


Uzyskane na tych drogach chlorki 4-chloro-3-chinolinosulfonylowe **13b**, **13c**, **13d** i otrzymane z nich odpowiednie pochodne bis(dimetyloaminowe) **22b**, **22c** i **22d** wykazują takie same właściwości jak i materiały uzyskane z reakcji chlorowania mieszaniny *OTqNO<sub>2</sub>* (pkt 3.4.2).

### 3.5 Synteza i przemiany pochodnych fenoksylowych otrzymanych z chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** oraz jego nitrowych pochodnych **13b** i **13c**.

Chlorek 4-chloro-3-chinolinosulfonylowy **13a** reaguje z aminami w pierwszej kolejności przy grupie chlorosulfonylowej z wytworzeniem 4-chloro-3-chinolinosulfonamidów **22'** [108] chociaż w przypadku amin alifatycznych reakcja biegnie szybko dalej i powstają odpowiednie 4-amino-3-chinolinosulfonamidy **22**. [108]

Schemat 118



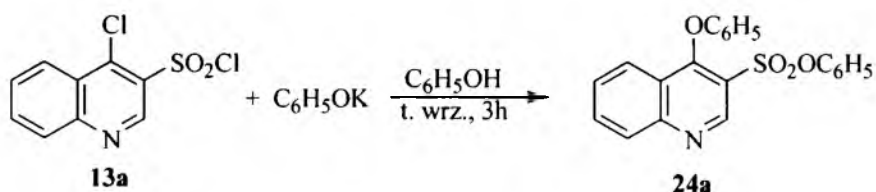
Obydwa atomy chlorowca obecne cząsteczce chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** powinny być podatne na reakcje z fenolanem. Przypadki podstawienia chloru grupą fenoksyłową w 4-chlorochinolinach opisałam w pkt. 2.1.7.4 Arenosulfochlorki mogą także bezpośrednio reagować z fenolanami. [122-124]. 4-Fenoksy-3-chinolinosulfonian fenyłowy **24a** powinien być łatwo dostępny poprzez podwójne 'fenoksyłowanie' chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a**.

4-Fenoksy-3-chinolinosulfonian fenyłowy **24a** zawiera dwie grupy fenoksyłowe. Grupa fenoksyłowa w pozycji 4 powinna łatwo reagować z aminami, [14] natomiast sulfonian aryłowe trudno ulegają reakcji aminowania. [124] W porównaniu do chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** można się spodziewać odwrócenia porządku reaktywności w aminowaniu 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenyłowego **24a**.

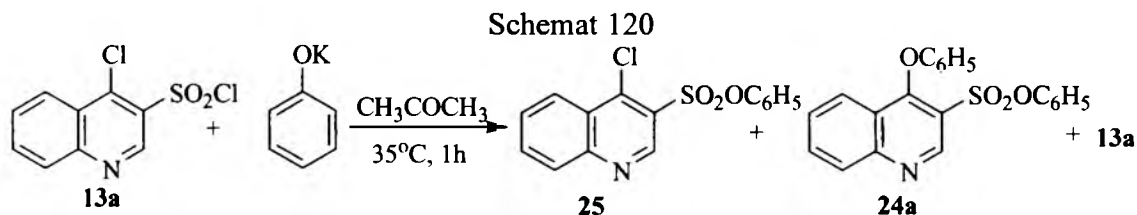
### 3.5.1 Synteza 4-fenoksy- i 4-chloro-3-chinolinosulfonianów fenyłu **24a** i **25**

Zgodnie z powyższymi rozważaniami pierwszą serię reakcji fenoksyłowania chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** przeprowadziłam przy użyciu nadmiaru fenolanu potasu i we wrzącym fenolu, tak by przereagowały obydwa atomy chlorowca. W ten sposób uzyskałam związek **24a** z wydajnością 94%.

Schemat 119

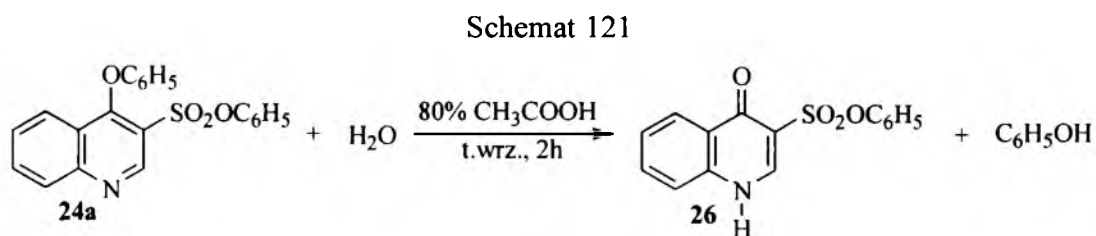


Drugą serię reakcji fenoksyłowania chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** przeprowadziłam z zamiarem podstawienia tylko atomu chloru grupy chlorosulfonyłowej i wytworzeniem 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenyłu **25**. W tym celu reakcję prowadziłam przy użyciu równomolowych ilości fenolanu potasu i sulfochlorku **13a** w temperaturze 35 °C w czasie 1 godziny. W produktach reakcji zidentyfikowałam (poprzez analizy TLC) oprócz oczekiwanego 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenyłu **25**, także związek **24a** i nieprzereagowany substrat **13a**.

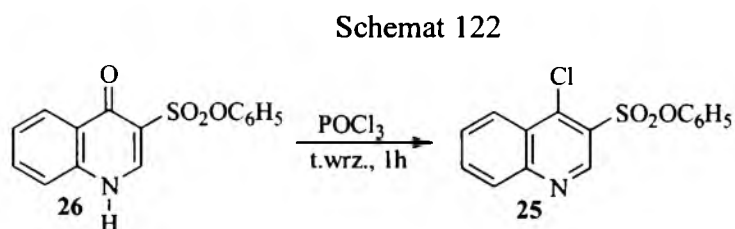


Dlatego 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu **25** postanowiłam otrzymać drogą pośrednią poprzez 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonian fenylowy **26**, a następnie reakcję związku **26** z tlenochlorkiem fosforu (V) prowadzącą do związku **25**.

Jako substratu do syntezy 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonianu fenylowego **26**, użyłam 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a**. Chociaż reakcji hydrolizy mogą ulegać obie reszty fenoksyłowe związku **24a**, to reszta fenoksyłowa w pozycji 4 jest wrażliwa na środowisko kwaśne,[31] natomiast sulfoniany aryłowe hydrolizują w obecności alkaliów [129]. Reakcję hydrolizy 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylowego **24a** przeprowadziłam przy użyciu 80% kwasu octowego i otrzymałam 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonian fenylowy **26** z wydajnością 95%.



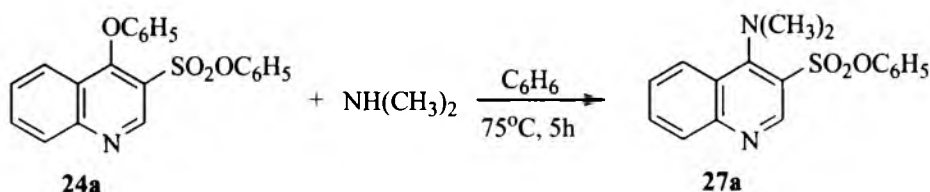
Wykorzystując znaną reakcję 4-chinolonów z tlenochlorkiem fosforu, [31] 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonian fenylu **26** utrzymywałam przez 1 godzinę we wrzącym  $\text{POCl}_3$ , z powstałej mieszaniny otrzymałam związek **25** z wydajnością 83%.



### 3.5.2 Reakcje aminowania 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a**

Reakcję 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylowego **24a** z dimetyloaminą prowadziłam w mieszaninie benzenu i wodny w temperaturze wrzenia (70-75°C) w czasie około 5 godzin, spodziewając się jako produktu 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonianu fenylu.

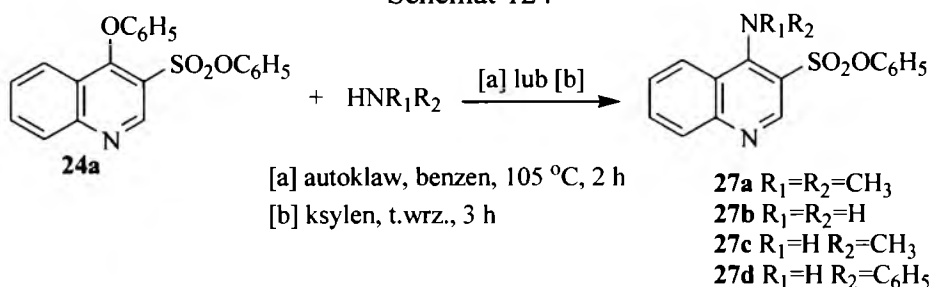
Schemat 123



Wstępna ocena produktów reakcji metodą chromatografii cienkowarstwowej wykazywała jednak, że w mieszaninie poreakcyjnej występuje nieużyty substrat **24a** oraz produkt **27a**. Mieszaninę rozdzieliłam przez ekstrakcję 10% kwasem solnym, gdyż pochodna **27a** była łatwiej rozpuszczalna w kwasie niż substrat **24a**. Uzyskałam produkt **27a** z wydajnością 36% oraz nieprzereagowany substrat z wydajnością 55%. W podobnej reakcji wykonanej w autoklawie, w temperaturze 105°C, w czasie 2 godzin, otrzymałam produkt **27a** z wydajnością 91%.

Zachęcona tym wynikiem, związek **24a** poddałam reakcji w autoklawie z amoniakiem, a następnie z metyloaminą (105 °C, 2 godziny). Uzyskałam oczekiwane 4-amino-3-chinolinosulfoniany fenylu **27** z wydajnością 98%. Reakcja 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** z aniliną w czasie 3 godzin, we wrzącym ksylenie prowadzi do 4-anilino-3-chinolinosulfonianu fenylu **27d** z wydajnością 74%.

Schemat 124

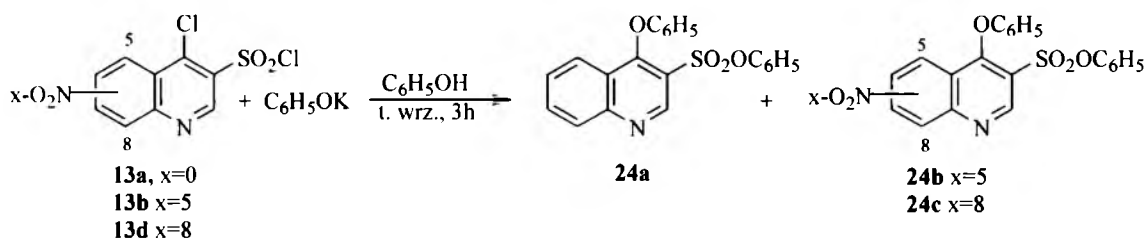


### 3.5.3 Synteza 4-fenoksy-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu **24** oraz 4-amino-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu **27**

Mieszaninę chlorków 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** oraz 4-chloro-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonylowych **13b**, **d** (uzyskanych z produktów chlorolizy 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12** pkt. 3.4.3 schemat 101) poddałam także reakcji z fenolanem potasu w środowisku fenolu w temperaturze 60°C, w czasie 3 godzin.

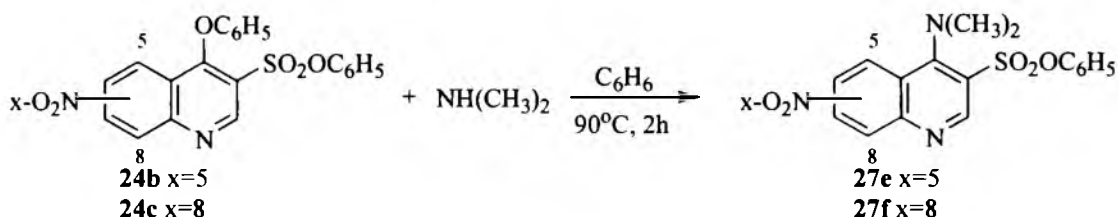
Z analizy widma  $^1\text{H}$  NMR wynika następujący stosunek sygnałów protonów H-2 związków **24a:24b:24c** = 1:3,2:3,2. Związki rozdzieliłam metodą chromatografii kolumnowej.

Schemat 125



Wyodrębnione związki **24b**, **24c** również poddałam reakcji z dimetyloaminą w środowisku benzenowo-wodnym w autoklawie w temperaturze 90°C w czasie 2 godzin.

Schemat 126



Uzyskałam oczekiwane produkty: 4-amino-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfoniany fenylu **27e** i **27f** z wydajnością odpowiednio 98% i 57%.

### 3.6 Prognozowanie aktywności biologicznej związków za pomocą programu PASS

Program komputerowy PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) umożliwia przewidywanie aktywności biologicznej związków w oparciu o ich strukturę. Ocena aktywności biologicznych oparta jest na porównywaniu struktury badanego związku z strukturą i aktywnością związków z bazy danych, która zawiera ponad 46 000 związków o znanej aktywności biologicznej. Program może służyć poszukiwaniu nowych zastosowań dla znanych farmaceutyków jak również w odkrywaniu zupełnie nowych związków biologicznie aktywnych. Przewiduje zarówno działania farmakologiczne, jak i dostarcza informacji o molekularnym mechanizmie działania związków oraz o efektach niepożądanych czy toksyczności. [125]

Biologiczna aktywność substancji uzyskiwana z obliczeń za pomocą programu PASS określana jest przez prawdopodobieństwo wystąpienia danej aktywności ( $P_a$ ) jak i jej braku ( $P_i$ ). Wartości  $P_a > 0,7$  oznaczają wysokie prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności, co oznacza dużą szansę na potwierdzenie jej przez badania biologiczne. Związki o  $P_a > 0,7$  mają zbliżoną budowę do substancji aktywnych. Wartości  $P_a$  w przedziale 0,5–0,7 oznaczają mniejsze prawdopodobieństwo potwierdzenia aktywności

w rzeczywistych badaniach biologicznych. Wartości  $P_a < 0,5$  określają substancje których potwierdzenie aktywności w badaniach biologicznych jest małe, ale do tej grupy związków mogą należeć nowe struktury leków.[125]

Analizie za pomocą programu PASS poddałam wybrane związki i wyniki umieściłam w tabeli 7.

Tabela 7 Prognozowanie aktywności biologicznej wybranych związków.

\* $P_a$  – prawdopodobieństwo wystąpienia danej aktywności,  $P_i$  – prawdopodobieństwo niewystąpienia danej aktywności

Związek	Rodzaj aktywności	$P_a$ / $P_i$ *
<b>8b</b> 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,918 0,003
	Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotyny	0,737 0,005
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,748 0,029
	Inhibitor fosfatazy [dehydrogenazy pirogronianowej (lipoamidowej)]	0,718 0,005
	Substrat transferazy glutationowej GST A	0,740 0,043
	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,706 0,051
<b>8c</b> 4-chloro-3-metylotio-6-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,920 0,003
	Substrat transferazy glutationowej GST A	0,777 0,034
	Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotyny	0,737 0,005
	Inhibitor fosfatazy [dehydrogenazy pirogronianowej (lipoamidowej)]	0,735 0,004
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,724 0,036
<b>8d</b> 4-chloro-3-metylotio-8-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,914 0,003
	Substrat transferazy glutationowej GST A	0,763 0,037
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,751 0,029
<b>8e</b> 3-benzylotio-4-chloro-5-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,910 0,003
	Inhibitor uretanazy	0,705 0,010
<b>8f</b> 3-benzylotio-4-chloro-6-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,908 0,003
<b>8g</b> 3-benzylotio-4-chloro-8-nitrochinolina	Inhibitor białek adhezyjnych	0,905 0,003
	Inhibitor uretanazy	0,734 0,007
	Przeciwłojotokowy	0,715 0,051
<b>9a</b> 4-fenoksy-3-metylotiochinolina	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,805 0,016
	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,750 0,038
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,737 0,041
	Inhibitor dehydrogenazy tauryny	0,712 0,034
	Inhibitor oksydazy retinalu	0,736 0,061
<b>9b</b> 4-(2-metylofenoksy)-3-metylotiochinolina	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,768 0,033
<b>9c</b> 4-(2,6-dimetylofenoksy)-3-metylotiochinolina	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,776 0,031
<b>9d</b> 4-(2-fluorofenoksy)-3-metylotiochinolina	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,759 0,035
	Przeciwbólowe, nieopiodowy	0,721 0,010

	Antyartretyczny (przeciwzapalny stawów)	0,715 0,011
<b>9e</b> 4-(1-naftoksy)-3-metylotiochinolina	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydiloinozytolu	0,753 0,028
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,724 0,045
	Leczenie dysfunkcji psychoseksualnych	0,710 0,032
<b>9g</b> 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinolina	Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotyny	0,713 0,006
	Przeciwnowotworowy (rak żołądka)	0,709 0,012
<b>9h</b> 4-fenoksy-3-metylotio-6-nitrochinolina	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,768 0,054
	Inhibitor fosfatazy [dehydrogenazy pirogronianowej (lipoamidowej)]	0,703 0,006
<b>9i</b> 4-fenoksy-3-metylotio-8-nitrochinolina	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,734 0,067
<b>9k</b> 4-(2-metylofenoksy)-3-metylotio-8-nitrochinolina	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,722 0,072
<b>9l</b> 4-(2,6-dimetylofenoksy)-3-metylotio-8-nitrochinolina	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,720 0,073
<b>11a</b> 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinolina	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,981 0,002
	Tonizujący serce	0,915 0,004
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,898 0,007
	Środek rozszerzający naczynia	0,890 0,003
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydiloinozytolu	0,759 0,027
<b>11b</b> 4-(2-metylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,974 0,002
	Tonizujący serce	0,905 0,006
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,889 0,004
	Środek rozszerzający naczynia	0,863 0,004
<b>11c</b> 4-(2,6-dimetylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,976 0,002
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,909 0,006
	Tonizujący serce	0,907 0,004
	Środek rozszerzający naczynia	0,869 0,004
<b>11d</b> 4-(2-fluorofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,971 0,002
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,901 0,007
	Tonizujący serce	0,854 0,004
	Środek rozszerzający naczynia	0,852 0,004
	Przeciwbólowe, nieopiodowy	0,792 0,006
	Antyartretyczny (przeciwzapalny stawów)	0,709 0,011
<b>11e</b> 4-(2-etylo-6-metylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,965 0,002
	Tonizujący serce	0,868 0,004
	Leczenie zeszywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,867 0,012
	Środek rozszerzający naczynia	0,829 0,004
<b>21b</b> 3-metylotio-5-nitro-4(1 <i>H</i> )-chinolon	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,780 0,006
<b>21c</b> 3-metylotio-6-	Środek rozszerzający naczynia obwodowo	0,766 0,007



nitro-4(1 <i>H</i> )-chinolon	Inhibitor fosfatazy [dehydrogenazy pirogronianowej (lipoamidowej)]	0,708	0,005
	Inhibitor lizazy	0,703	0,025
	Inhibitor reduktazy ubichinol-cytochrom c	0,701	0,081
<b>22b</b> 4-(N, N–dimetyloamino)-3-(N, N-dimetylosulfamoilo)-5-nitrochinolina	Diuretyki pętlowe	0,896	0,000
	Lipolityczne	0,800	0,005
	Inhibitor hydrolazy	0,764	0,011
	Inhibitor fosfolipidowej translokacji ATPazy	0,742	0,011
	Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotyny	0,724	0,005
	Inhibitor peroksydazy NADPH	0,719	0,032
<b>22c</b> 4-(N, N–dimetyloamino)-3-(N, N-dimetylosulfamoilo)-6-nitrochinolina	Diuretyki pętlowe	0,900	0,000
	Lipolityczne	0,792	0,005
	Inhibitor hydrolazy	0,769	0,010
	Inhibitor fosfolipidowej translokacji ATPazy	0,742	0,011
	Inhibitor oksydazy (R)-6-hydroksynikotyny	0,724	0,005
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,718	0,007
	Substrat cytochromu CYP2A6	0,707	0,011
	Inhibitor peroksydazy NADPH	0,719	0,032
<b>22d</b> 4-(N, N–dimetyloamino)-3-(N, N-dimetylosulfamoilo)-8-nitrochinolina	Diuretyki pętlowe	0,901	0,000
	Lipolityczne	0,801	0,005
	Inhibitor fosfolipidowej translokacji ATPazy	0,742	0,011
	Inhibitor hydrolazy	0,741	0,018
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,720	0,006
<b>24a</b> 4-fenoksy-3-chinolino-sulfonian fenylu	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,865	0,006
	Inhibitor 8-monooksygenazy 2-hydroksychinoliny	0,778	0,009
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,755	0,005
	Inhibitor metaloendopeptydazy IgA	0,724	0,009
	Leczenie choroby Alzheimer	0,712	0,004
	Przeciwnowotworowe (przewlekła białaczka szpikowa)	0,705	0,018
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,717	0,052
<b>25</b> 4-chloro-3-chinolino-sulfonian fenylu	Inhibitor białek adhezyjnych	0,925	0,003
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,895	0,004
	Inhibitor 8-monooksygenazy 2-hydroksychinoliny	0,819	0,005
	Inhibitor metaloendopeptydazy IgA	0,791	0,005
	Inhibitor 4,5-dioksygenazy ftalanu	0,756	0,010
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,757	0,032
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,728	0,006
	Leczenie zesztywniającego zapalenia stawów kręgosłupa	0,729	0,044
<b>26</b> 4(1 <i>H</i> )-chinolono-3-sulfonian fenylu	Inhibitor Thioredoxin	0,798	0,004
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,743	0,03
<b>27a</b> 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonian fenylu	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,883	0,005
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,879	0,002
	Inhibitor dehydrogenazy tauryny	0,847	0,008
	Inhibitor 8-monooksygenazy 2-hydroksychinoliny	0,800	0,007
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,779	0,024
	Leczenie choroby Alzheimer	0,732	0,004
	Inhibitor peroksydazy NADPH	0,722	0,032
<b>27b</b> 4-amino-3-chinolino-sulfonian fenylu	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,807	0,016
	Inhibitor 8-monooksygenazy 2-hydroksychinoliny	0,772	0,009
	Inhibitor oksydazy retinalu	0,800	0,041
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,774	0,026
	Przeciwnowotworowe (przewlekła białaczka szpikowa)	0,739	0,014

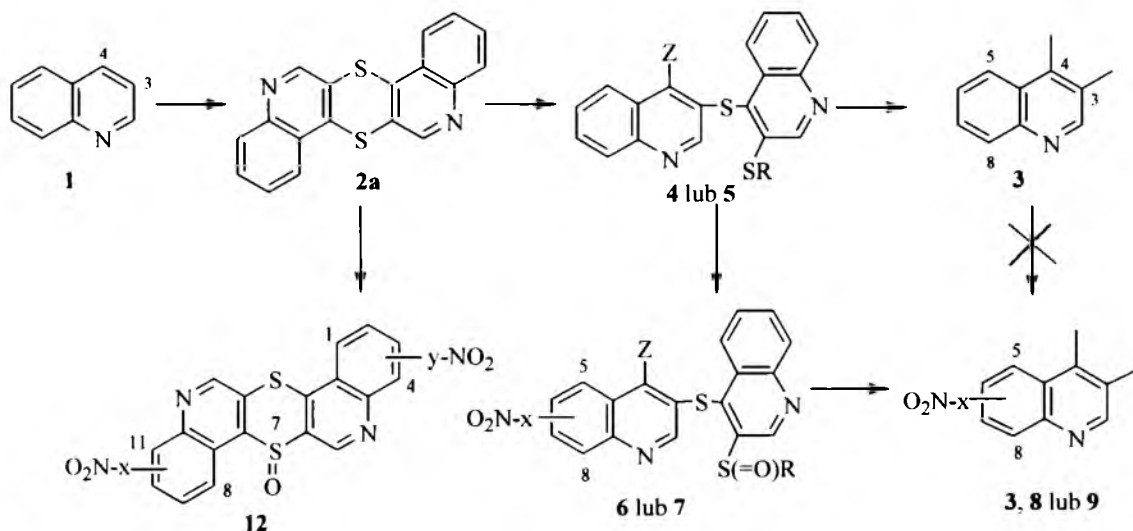
	Inhibitor aryloacetonitrylasy	0,743 0,019
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,700 0,008
<b>27c</b> 4-metyloamino-3-chinolinosulfonian fenylu	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,806 0,016
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,758 0,032
	Inhibitor oksydazy (S)-6-hydroksynikotyny	0,711 0,007
	Inhibitor 8-monooksygenazy 2-hydroksychinoliny	0,717 0,016
<b>27d</b> 4-anilino-3-chinolino-sulfonian fenylu	Przeciwnowotworowe (przewlekła białaczka szpikowa)	0,748 0,013
	Inhibitor fosfolipazy D glukozylfosfatydyloinozytolu	0,756 0,027
	Inhibitor glukonianu 2-dehydrogenazy (akceptor)	0,754 0,033
	Leczenie choroby Alzheimer	0,723 0,004



## 4. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

Wiodący zamysł mojej pracy dotyczył rozszerzenia dotychczasowych badań nad przekształceniem chinoliny poprzez tiochinantren **2a** w 3,4-dipodstawione chinoliny **3** o możliwość otrzymania 5-, 6- i 8-nitro-3,4-dipodstawionych chinolin **3**, **8**, **9**.

Schemat 127



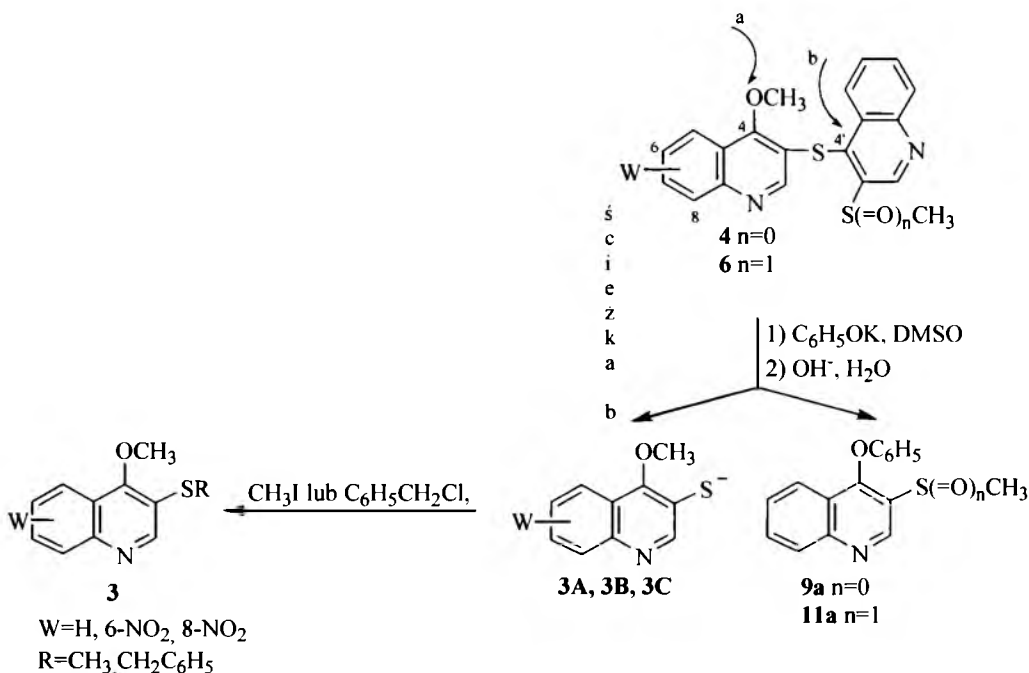
Wcześniejsze prace nad przekształcaniem pochodnych monochinoliny **3** do pochodnych nitrowych były mało zadawalające. [83] Dlatego rozważano możliwość wprowadzenie grupy nitrowej do tiochinantrenu lub do cząsteczek sulfidów 3,4'-dichinoliny **4**, **5**. Wielokierunkowość reakcji tiochinantrenu z mieszaniną nitrującą spowodowała, że w pierwszej kolejności podjęłam studia nad nitrowymi pochodnymi sulfidów 3,4'-dichinoliny **6** i **7**, gdyż w reakcjach nitrowania sulfidów **6** i **7** powstaje mniej produktów. W obydwu przypadkach zachodzi najpierw reakcja utlenienia grupy sulfidowej do sulfotlenkowej, a dopiero potem następuje wprowadzenie grupy nitrowej.

Dla oceny wpływu obydwu grup na reaktywność otrzymanych połączeń pierwszą serię eksperymentów prowadziłam nad porównaniem przemian sulfidów i sulfotlenków dichinoliny **4** i **5** vs **6** i **7**.

Reakcje sulfidów 4-chloro i 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinoliny **4** i **5** z fenolanem potasu zachodzą przede wszystkim z zaangażowaniem podstawnika przy C-4 bez naruszania „szkieletu” sulfidu dichinoliny i prowadzą do otrzymywania pochodnych typu **14** i **15**. Rozszczepienie wiązania 4'-chinoliny-siarka zachodzi w

małym stopniu (ścieżka b) i prowadzi do otrzymania 4-aryloksy-3-metylotiochinoliny **9** oraz tiolanów typu **3A** lub **8A**, **9A-E** przekształconych przez metylowanie do 4-metoksy- lub 4-chloro lub 4-aryloksy-3-metylotiochinolin **3a**, **8a** lub **9**.

### Schemat 128

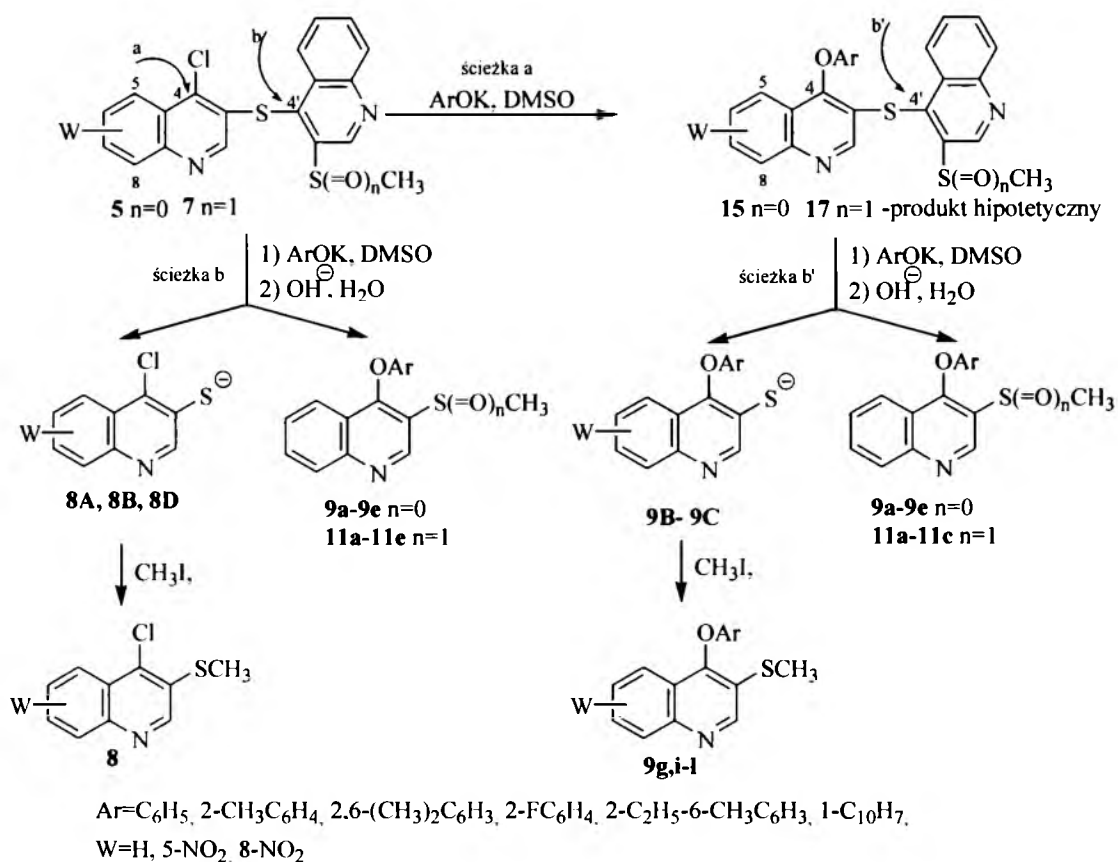


Sulfidy 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy **7a** i 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitro-3,4'-dichinolinyłowe **6a**, **6b**, **6c** reagują z fenolanem potasu z rozerwaniem wiązania C-4'-S, w wyniku czego powstają dwie jednostki chinolinowe: 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolina **9** oraz 4-chloro-3-alkilotiochinolina **3a** lub **8**.

Reakcje sulfidów 4-chloro-5- i 8- nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowych **7b** i **7c** z fenolanami potasu zachodzą w obu pozycjach przy C-4 i C-4' co prowadzi do mieszaniny produktów 4-aryloksy-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin oraz 4-chloro-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin.

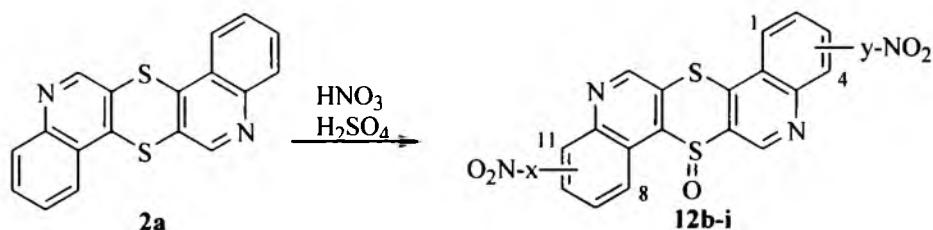
Użycie fenolanów z większą zawadą przestrzenną przy atomie tlenu utrudnia podstawienie chloru przy C-4, a reakcja rozerwania wiązania C-4'-S zachodzi bez przeszkód. Całkowitą regioselektywność reakcji w kierunku pozostawienia chloru przy pozycji C-4 i *aryloksy-de-sulfidowania* przy C-4' uzyskałam przy użyciu 2-etylo-6-metylofenolanu potasu.

Schemat 129



W poszukiwaniu źródła nitrotiochinantrenów podjęłam próby zintensyfikowania reakcji tiochinantrenu **2a** z mieszaniną nitrującą w kierunku syntez dinitrotiochinantrenów poprzez zastosowanie dużego nadmiaru mieszaniny nitrującej (schemat 99 pkt. 3.4.1). Reakcje takie prowadzą jednak do złożonej mieszaniny ponad 11 związków.

Schemat 130

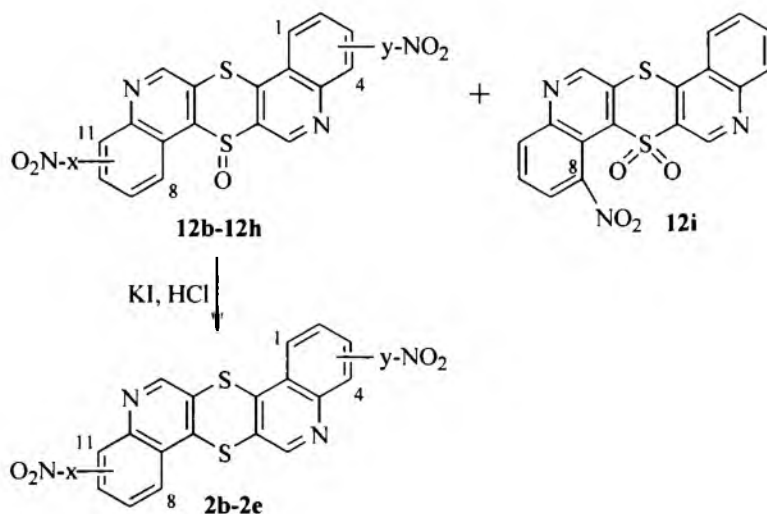


Mieszanina ta zawiera 7-tlenki tiochinantrenów **12b-i** posiadające jedną lub dwie grupy nitrowe w położeniach 5- i 8-chinolinylowych. Skład mieszaniny wywiodłam za pomocą następujących przemian: mieszaninę 7-tlenków nitrotiochinantrenów poddałam redukcji jodowodem, co prowadziło mieszaniny nitrotiochinantrenów **2**, które rozdzieliłam chromatograficznie. Uzyskane w ten sposób mono i dinitrotiochinantreny utleniałam do odpowiednich 7-tlenków. Otrzymałam w ten

sposób 7 związków o właściwościach chromatograficznych identycznych ze składnikami mieszaniny powstałej po reakcji tiochinantrenu z mieszaniną nitrującą. Dowiodłam także występowania w tej mieszaninie 7-tlenku tiochinantrenu **12a** oraz 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i**.

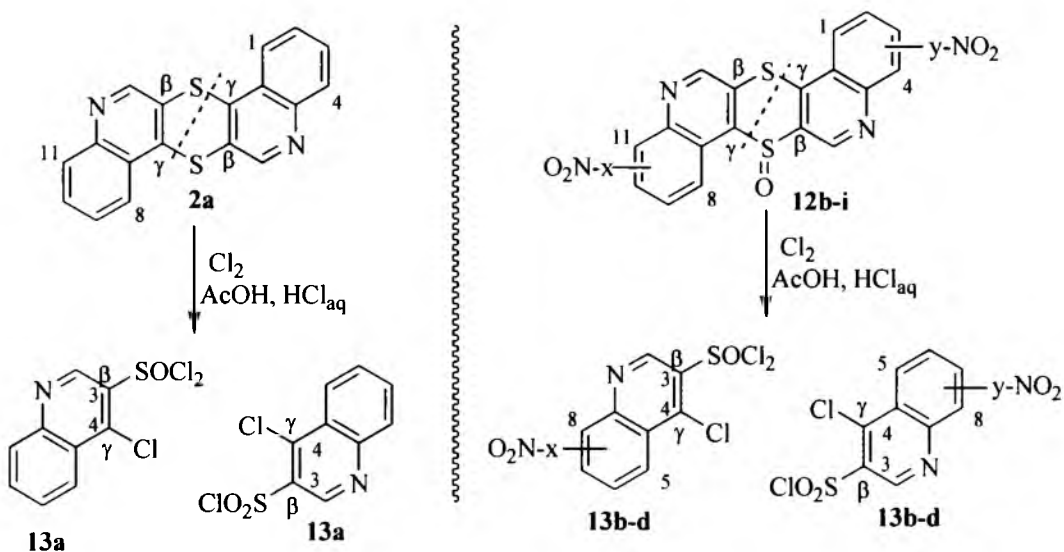
Poprzez analizę widm 2D NMR, IR oraz poprzez analizę rentgenostrukturalną potwierdziłam budowę 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h**.

Schemat 131



7-Tlenek tiochinantrenu **12a** i jego pochodne nitrowe **2b-e** są zbudowane z dwóch jednostek chinolinowych.

Schemat 132



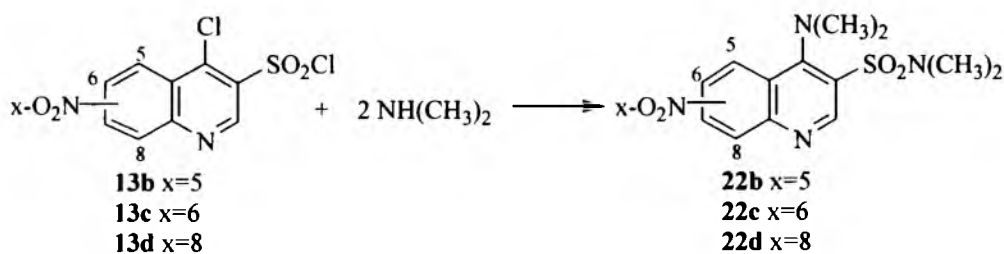
O ich strukturze, a przez to o strukturze całej cząsteczki nitrotiochinantrenu możnaby najłatwiej wnioskować, gdyby bichinolinową strukturę tiochinantrenu "rozszczepić" na dwie jednostki monochinolinowe. Taką możliwość stwarza reakcja

chlorolizy tiochinantrenu, która wywołuje „rozpołowienie” tiochinantrenu poprzez destrukcję pierścienia 1,4-ditiinowego w sposób przedstawiony na schemacie 132. Rozszerzenie tej metody na chlorolizę 7-tlenków nitrotiochinantrenu **12b-h** stworzyło z jednej strony ścieżkę analityczną w ustalaniu budowy 7-tlenków nitrotiochinantrenu, a z drugiej trakt syntezy pochodnych 5- i 8-nitro-4-chloro-3-chinolinosulfochlorków **13b**, **13d** i ich pochodnych **22b**, **22d**, **27b** i **27d**.

Chlorki 5- 6- i 8-nitro-4-chloro-3-chinolinosulfonylowe **13b**, **13c**, **13d** otrzymałam także na niezależnej drodze poprzez chlorolizę 5- 6- i 8-nitro-4-chloro-3-benzylotiochinolin **8e**, **8f**, **8g**.

- Wszystkie sulfochlorki poddałam reakcji z dimetyloaminą, otrzymując odpowiednio 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-5-, 6- i 8-nitrochinolinę **22b**, **22c** i **22d**.

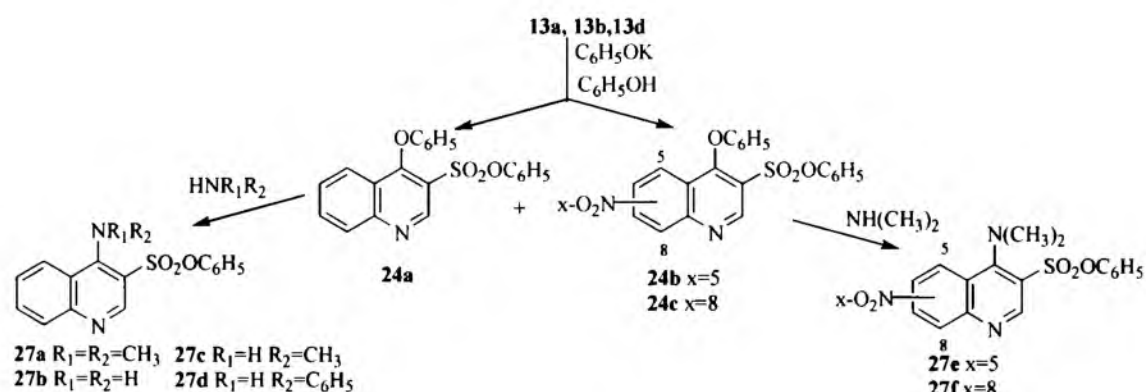
Schemat 133



- Uzyskaną w reakcji chlorolizy tiochinantrenów mieszaninę sulfochlorków **13a**, **13b** i **13d**, poddałam reakcji z fenolanem potasu. W reakcji tej powstały: 4-fenoksy-3-chinolinosulfonian fenylu **24a** oraz 4-fenoksy-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfoniany fenylu **24b**, **24c**.

W wyniku podjętych prób aminowania 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** oraz 4-fenoksy-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu **24b**, **24c** otrzymałam pochodne aminowe 3-chinolinosulfonianów fenylu **27a-f**.

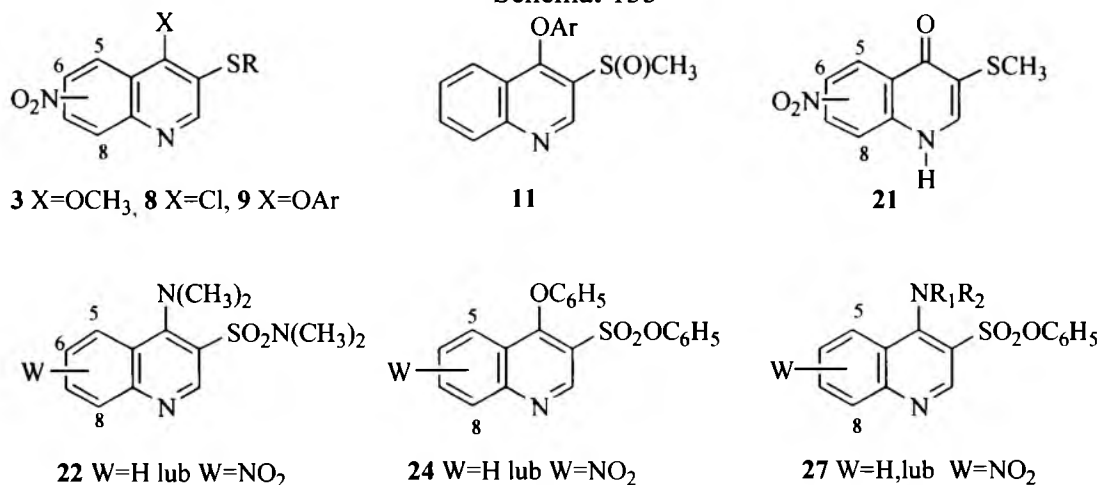
Schemat 134





W wyniku przeprowadzonych eksperymentów uzyskałam związki o następujących typach struktur: 4-metoksynitrochinoliny **3**, 4-chloronitrochinoliny **8**, tytułowe 4-fenoksy- 5-, 6-, 8-nitro-3-podstawione chinoliny **9**, 4-aryloksychinoliny **11**, nitrochinolony **21**, nitrochinolinosulfonamidy **22**, nitrochinolinosulfoniany fenylu **24** i **27**.

Schemat 135



Związki te mogą służyć jako platforma do otrzymywania związków biologicznie aktywnych. Z przeprowadzonego prognozowania za pomocą programu PASS wynika, że 14 z nowootrzymanyh związków wykazuje bardzo duże - ponad 90% prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności biologicznej, co daje dużą szansę na potwierdzenie jej przez badania biologiczne.

Podsumowując: otrzymałam 60 nieopisanych dotąd związków, których budowę potwierdziłam metodami spektroskopowymi, a także w drodze przemian chemicznych.

## Wnioski

1. Reakcje sulfidów 4-chloro i 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowych **4** i **5** z fenolanem potasu zachodzą przede wszystkim z zaangażowaniem podstawnika przy C-4 bez naruszania „szkieletu” sulfidu 3,4'-dichinolinyłowego.
- 2a. Sulfidy 4-chloro i 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowe **6a**, **6b**, **6c** i **7a** reagują z fenolanem potasu z rozerwaniem wiązania C4'-S, w wyniku czego powstają dwie jednostki chinolinowe: 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolina **11** oraz 4-podstawiona 3-metylotiochinolina **3** lub **8**.
- 2b. Reakcje sulfidów **7b** i **7c** (czyli związków zawierających jednostki 5- i 8-nitrochinolinowe) z fenolanami potasu zachodzą w obu pozycjach C-4 i C-4'. Prowadzi to do mieszaniny 4-aryloksy-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin **9g-l** oraz 4-chloro-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin **8b** i **8d**. Całkowitą regioselektywność reakcji w kierunku rozszczepienia wiązania C-4'-S uzyskałam przez użycie 2-etylo-6-metylofenolanu potasu.
3. Reakcja tiochinantrenu **2a** z mieszaniną nitrującą, użytą w dużym nadmiarze prowadzi do mieszaniny 7-tlenków mono- i dinitrotiochinantrenów **12b-h** oraz 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i**. Spośród 11 plamek na chromatogramie mieszaniny *OTqNO<sub>2</sub>* **12b-h** zostało zidentyfikowanych 9 związków.
4. Redukcja 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** w układzie: stężony kwas solny/ HI/H<sub>2</sub>O prowadzi do mieszaniny mono- i dinitrotiochinantrenów **2b-e** zawierających grupy nitrowe w pozycjach 5- i 8-chinolinowych.
5. a) Chloroliza obu mieszanin: zarówno 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-i** jak i nitrotiochinantrenów **2b-e** (w układzie: gazowy chlor, stężony kwas solny, 80% kwas octowy) przebiega łatwo i prowadzi do powstania chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonyłowego **13a** oraz chlorków 4-chloro-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonyłowych **13b**, **13d**.  
b) Chloroliza 3-benzylotio-4-chloro-5-, 6- i 8-nitrochinolin **8e,f** i **g** prowadzi do chlorków 5-, 6- i 8-nitro-4-chloro-3-chinolinosulfonyłowych **13b,c** i **d**
6. Chlorek 4-chloro-3-chinolinosulfonyłowy **13a** oraz chlorki 4-chloro-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonyłowe **13b**, **d** przekształcono w dalsze pochodne: chinolinosulfoamidy **22**, 4-fenoksy-3-chinolinosulfoniany fenylu **24** i 4-amino-3-chinolinosulfoniany fenylu **27**.



## 5. CZĘŚĆ DOŚWIADCZALNA

### 5.1. Stosowane odczynniki

Aceton	cz.	POCH Gliwice
Amoniak 25%	cz.d.a	POCH Gliwice
Anilina	cz.	POCH Gliwice
Benzen	cz.d.a	Merck
Chlorek benzylu	cz.	POCH Gliwice
Chlorek wapnia bezwodny	cz.	POCH Gliwice
Chloroform	cz.	POCH Gliwice
Chlorowodorek aniliny	cz.	POCH Gliwice
Chlorowodorek trietyloaminy	cz.	POCH Gliwice
Dichlorometan	cz.	POCH Gliwice
2,6-Dimetylofenol	cz.	Aldrich
Dimetyloamina 40%	cz.	Aldrich
Dimetyloformamid	cz.	POCH Gliwice
Dimetylosulfotlenek	cz.d.a	POCH Gliwice
Etanol 99,8%	cz.d.a	POCH Gliwice
2-Etylo-6-metylofenol	cz.	Aldrich
Fenol	cz.d.a	POCH Gliwice
2-Fluorofenol	do syntezy	Merck
Heksan	cz.d.a	POCH Gliwice
Jodek metylu	cz.d.a	Merck
o-Krezol	cz.d.a	Aldrich
Ksylen	cz.	POCH Gliwice
Kwas azotowy (V) dym.	cz.d.a	POCH Gliwice
Kwas octowy 80%	cz.	POCH Gliwice
Kwas solny 36%	cz.	POCH Gliwice
Kwas siarkowy (VI) 96%	cz.d.a	POCH Gliwice
Metyloamina	cz.	POCH Gliwice
Metanol	cz.d.a	POCH Gliwice
Metanolan potasu	do syntezy	Merck

Nadmanganian potasu	cz.	POCH Gliwice
1-Naftol	cz.	POCH Gliwice
2-Nitrofenol	cz. d. a.	Aldrich
Płytki TLC ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ )		Fluka 06408
Płytki TLC ( $\text{SiO}_2$ )		Merck nr 5735 i 5554
Siarczan magnezu bezwodny	cz.	POCH Gliwice
Siarczan sodu bezwodny	cz.	POCH Gliwice
Tetrachlorek węgla	cz.	POCH Gliwice
Tlenochlorek fosforu	cz.	POCH Gliwice
Toluen	cz.	POCH Gliwice
Wodorotlenek potasu	cz.	POCH Gliwice
Wodorotlenek sodu	cz.	POCH Gliwice
Wodorowęglan sodu	cz.	POCH Gliwice
Żelazicyjanek potasu	cz.	POCH Gliwice

Jako substraty wykorzystałam sulfidy dichinolinyłowe, które otrzymywałam metodami opracowanymi w Katedrze Chemii Organicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego. Były to:

- tiochinantren **2a** wg [100]
- 7-tlenek tiochinantrenu **12a** wg [114]
- sulfid 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **4** wg [101]
- sulfid 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy **6a** wg [32]
- mieszanina sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitro-3,4'-dichinolinyłowych **6b** i **6c** wg [51]
- sulfid 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **5** wg [51]
- sulfid 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy **7a** wg [106]
- mieszanina sulfidów 4-chloro-3'-metylosulfinylo-5- i 8-nitro-3,4'-dichinolinyłowych **7b** i **7c** wg [106]
- 

Właściwości zsyntezowanych związków w ramach pracy przedstawiłam w podrozdziale **5.28.**

## 5.2 Synteza fenolanów potasu [126]

1 Mmol fenolu (fenol, *o*-krezol, 2,6-ksylenol, 2-fluorofenol, 2-nitrofenol, 1-naftol, 2-etylo-6-metylofenol) rozpuściłam w bezwodnym metanolu (3 ml). Podobnie rozpuszczałam 0,07 g (0,99 mmol) metanolanu potasu w metanolu. Do roztworu fenolu w temp. pokojowej wkropliłam roztwór metanolanu potasu. Po wymieszaniu, odparowałam metanol na wyparce pod zmniejszonym ciśnieniem w temperaturze 40 °C-70 °C. Tak przygotowany fenolan potasu używałam bezpośrednio do reakcji.

## 5.3 Reakcja sulfidu 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **4** z fenolanem potasu praca własna [31] (schemat 80)

Do mieszaniny 1,10 g (3 mmol) sulfidu 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **4** w 15 ml DMSO dodałam 1,21 g (9 mmol) fenolanu potasu. Całość mieszałam w temp. 70 °C przez 1 godz., następnie ochłodziłam do temp. pokojowej. Mieszaninę wylałam do 30 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Osad rozdzieliłam metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chloroform:etanol 30:1) i otrzymałam 0,40 g (36,7%) nieprzereagowanego substratu **4** oraz 0,03 g (ok. 4%) 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a** o temp. top. 130-132 °C, o  $R_f=0,69$  (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : etanol, 19:1, v/v). Przesącz ekstrahowałam eterem dietylowym (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią i uzyskałam 0,13 g (40%) anizolu ( $n_D^{20}=1,5176$ ), lit.  $n_D^{20}=1,5179$  [131]

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropliłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Uzyskałam 4-metoksy-3-metylotiochinolinę **3a** 0,025 g (ok. 4%) która zakrzepła i wykazywała temp. top. 30-31 °C, (zgodne z danymi literaturowymi) [29]  $R_f=0,57$  (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : etanol, 19:1, v/v). Warstwę wodną zneutralizowałam 10% kwasem solnym w temp. pokojowej. Otrzymałam 0,58 g (55%) sulfidu 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinylowego **14** o temp. top. 278-280 °C (zgodne z danymi literaturowymi [51]),  $R_f=0,15$  (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : etanol, 19:1, v/v).

#### 5.4 Reakcja sulfidu 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowego **6a** z fenolanem potasu praca własna [31] (schemat 81)

Mieszaninę 0,38 g (1 mmol) sulfidu 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-dichinolinylowego **6a** w 7 ml DMSO poddałam reakcji z 0,4 g (3 mmol) fenolanu potasu. Całość mieszałam przez 20 min. w temp. pokojowej. Mieszaninę wylałam do 10 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Przesącz ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Łącznie z pozostałości po odparowaniu ekstraktu i osadu otrzymałam 0,22 g (80%) 4-fenoksy-3-metylosulfinylochinoliny **11a** o temp. top. 109-113 °C, oraz o  $R_f=0,12$  (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 19:1, v/v). Produkt oczyszczałam przez krystalizację z etanolu i otrzymałam materiał o temp. top. 111-113 °C.

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropiłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Uzyskałam 4-metoksy-3-metylotiochinolinę **3a** 0,14 g (70%), która zakrzepła i wykazywała temp. top. 30-31 °C, (zgodnie z danymi literaturowymi) [29],  $R_f=0,37$  (SiO<sub>2</sub>, chloroform:etanol, 19:1, v/v).

#### 5.5 Reakcja mieszaniny sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitro-3,4'-dichinolinylowych **6b** i **6c** z fenolanem potasu praca własna [31] (schemat 81)

##### 5.5a Synteza 4-metoksy-3-metylotio-6- i 8-nitrochinoliny **3b** i **3c**.

Do reakcji użyłam mieszaniny sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitrodichinolinylowych **6b** i **6c** o składzie 61% izomeru 6-nitro **6b** i 38% izomeru 8-nitro **6c** (na podstawie intensywności sygnałów protonów H-2' w widmie <sup>1</sup>H NMR). Mieszaninę 0,43 g (ok. 1 mmol) sulfidów **6b** i **6c** rozpuściłam w 7 ml DMSO i dodałam 0,4 g (3 mmol) fenolanu potasu. Zawartość kolby mieszałam przez 20 min. w temp. pokojowej, a potem wylałam do 15 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Uzyskałam 0,24 g (86%) 4-fenoksy-3-metylosulfinylo-chinoliny **11a**,  $R_f=0,12$  (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 19:1, v/v), którą oczyszczałam przez krystalizację z etanolu otrzymując materiał o temp. top. 111-113 °C.

Do warstwy wodnej, (zawierającej tiolany 4-metoksy-6- i 8-nitro-3-chinolinowe **3B** i **3C**) w trakcie mieszania, wkropliłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Otrzymałam 0,23 g mieszaniny 4-metoksy-3-metylotio-6- i 8-nitrochinolin **3b** i **3c**. Związki rozdzieliłam metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol 40:1 v/v), krystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 0,11 g (75%)\* 4-metoksy-3-metylotio-6-nitrochinoliny **3b** o temp. top. 162-163°C i R<sub>f</sub>=0,24 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 40:1, v/v), oraz 0,10g (98%)\* 4-metoksy-3-metylotio-8-nitrochinoliny **3c** o temp. top. 78-79°C i R<sub>f</sub>=0,40 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 40:1, v/v).

\*Wydażności obliczyłam względem zawartości substratów **6b** i **6c** w materiale użytym do reakcji.

#### 5.5b Synteza 3-benzylotio-4-metoksy-6- i 8-nitrochinolin **3d** i **3e**.

Reakcję 0,86 g (ok. 2 mmol) mieszaniny sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitrodichinolinowych **6b** i **6c** z 0,8 g (6 mmol) fenolanu potasu przeprowadziłam według punktu 5.5a, schemat 81. Reakcję alkilowania warstwy wodnej zawierającej tiolany 4-metoksy-6- i 8-nitro-3-chinolinowe **3B** i **3C**, wykonałam z użyciem 0,46 ml (4 mmol) chlorku benzylu. Prowadziłam ją przez 2,5 godziny w temperaturze 50 °C. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Otrzymałam 0,42 g mieszaniny 3-benzylotio-4-metoksy-6- i 8-nitrochinolin **3d** i **3e**. Produkty rozdzieliłam metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol 60:1 v/v) i otrzymałam 0,20 g (64%)\* 3-benzylotio-4-metoksy-6-nitrochinoliny **3d** o temp. top. 86-87 °C, R<sub>f</sub>=0,54 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1, v/v), oraz 0,21 g (66%)\* 3-benzylotio-4-metoksy-8-nitrochinoliny **3e** o temp. top. 71-72 °C, R<sub>f</sub>=0,63 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1, v/v). Związki **3d** i **3e** oczyszczałam przez krystalizację z etanolu.

\*Wydażności obliczyłam względem zawartości substratów **6b** i **6c** w materiale użytym do reakcji.



## **5.6 Synteza sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego 15a z sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego 5a i fenolanu potasu praca własna [31] (schemat 84)**

Do 7 ml DMSO dodałam 1,1 g (3 mmol) sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **5** i całość mieszałam w temp. 70 °C aż do rozpuszczenia sulfidu **5**. Mieszaninę ochłodziłam do temp. 40 °C. Dodałam 1,2 g (9 mmol) fenolanu potasu rozpuszczonego w 1,5 ml DMSO. Całość mieszałam w temp. 40-45 °C przez 1 godz., następnie ochłodziłam do temp. pokojowej. Mieszaninę wylałam do 60 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączyłam, przemyłam zimnym etanolem i suszyłam na powietrzu. Surowy produkt krystalizowałam z benzenu i otrzymałam 1,15 g (90%) sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **15a** o temp. top. 130-132 °C i  $R_f=0,22$  ( $Al_2O_3$ , chloroform). Odparowałam benzen z przesączu pokryształizacyjnego, otrzymany osad rozdzieliłam na kolumnie chromatograficznej ( $SiO_2$ , chloroform : etanol, 30:1). Uzyskałam dodatkowe 0,055 g (~4%) sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **15a** oraz 0,04 g (~5%) 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a** temp. top. 138-140 °C i  $R_f=0,5$  ( $Al_2O_3$ , chloroform).

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropliłam 0,03 ml (0,5 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Uzyskałam 0,02 g mieszaniny 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a** ( $R_f=0,5$ ,  $Al_2O_3$ , chloroform) oraz 4-chloro-3-metylotiochinoliny **8a** ( $R_f=0,52$ ,  $Al_2O_3$ , chloroform) w proporcji 1:1 (skład mieszaniny określiłam na podstawie widm  $^1H$  NMR w oparciu o intensywność sygnałów H-2).

## **5.7 Reakcja sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego 15a z fenolanem potasu (schemat 85)**

### **5.7a Metylowanie tiolanu 4-fenoksy-3-metylochinolinylowego 9A jodkiem metylu**

Mieszaninę 0,43 g (1 mmol) sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowego **15a** w 9 ml DMSO ogrzałam do temp. 70 °C. Dodałam 0,38 g (3 mmole) fenolanu potasu rozpuszczonego w 1,5 ml DMSO i mieszałam przez 4 godziny, następnie dodałam kolejną porcję 0,38 g (3 mmol) fenolanu potasu i mieszałam przez 7 godzin, po czym ochłodziłam do temp. pokojowej. Mieszaninę

wylałam do 20 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączałam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,26 g 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a**,  $R_f=0,50$  ( $Al_2O_3$ , chloroform).

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropliłam 0,13 ml (2 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Uzyskałam 0,18 g 4-fenoksy-3-metylotiochinoliny **9a**  $R_f=0,50$  ( $Al_2O_3$ , chloroform).

4-Fenoksy-3-metylotiochinolinę **9a** oczyszczałam przez krystalizację z etanolu.

#### **5.7b Utlenianie tiolanu 4-fenoksy-3-metylochinolinyowego 9A żelazicyjankiem potasu**

Mieszaninę 0,85 g (2 mmol) sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyowego **15a** w 18 ml DMSO ogrzałam do temp. 85 °C. Dodałam 0,75 g (6 mmol) rozpuszczonego w 3 ml DMSO i mieszałam przez 3 godziny,

Mieszaninę wylałam do 40 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączałam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,510 g osadu zawierającego 40% substratu **15a** ( $R_f=0,22$ ,  $Al_2O_3$ , chloroform) oraz 60% 4-fenoksy-3-metylotio-chinoliny **9a** ( $R_f=0,5$ ,  $Al_2O_3$ , chloroform) (skład osadu oceniłam na podstawie widma  $^1H$  NMR w oparciu o intensywność sygnałów H-2 ).

Następnie do przesączu zawierającego tiolan **9A** wkropliłam w czasie 25 minut 100 ml 5% wodnego roztworu żelazicyjanku potasu. Mieszałam przez 1 godzinę w temp. pokojowej. Wytrącony osad odsączałam otrzymując 0,15 g (49 % w przeliczeniu na zużyty substrat) disulfidu 3-3'-bis-(4-fenoksychinolinyowego) **16** o temp. top. 130-132 °C i  $R_f=0,27$  ( $Al_2O_3$ , chloroform).

#### **5.8 Synteza sulfidu 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyowego 17d (schemat 86)**

Do 5 ml stężonego kwasu siarkowego (VI) schłodzonego do temp. -5 °C dodałam porcjami 0,43 g (1,0 mmol) sulfidu 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyowego **15a**. Po rozpuszczeniu substratu **15a** wkropliłam 1,5 ml mieszaniny nitrującej (sporządzonej z 5ml stężonego kwasu siarkowego (VI) oraz 0,5 ml dymiącego kwasu azotowego (V)) utrzymując temp. w granicach 0-5 °C. Całość mieszałam przez 1 godzinę, następnie mieszaninę wylałam na 40 g pokruszonego lodu

i zobojętniłam amoniakiem do pH 6-7. Osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Uzyskałam 0,46 g (93%) 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **17d** o temp. top. 104-106°C<sub>rozkład</sub>  $R_f=0,36$  (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 1:1, v/v). Produkt oczyszczałam poprzez rozpuszczanie w benzenie, a następnie wytrącanie heksanem.

### 5.9 Reakcja sulfidu 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **17d** z piperydyną (schemat 87)

Mieszaninę 0,1 g (0,2 mmol) sulfidu 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego **17d** i 4 ml piperydyny ogrzewałam przez 10 godzin w temp. 120-140 °C. Po ochłodzeniu do temp. pokojowej nadmiar piperydyny odparowałam na wyparce próżniowej, do pozostałości dodałam 5 ml 5% kwasu solnego. Powstały osad odsączyłam otrzymując 0,013 g sulfidu 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowego **14a** o temp. top. 278-280 °C, o  $R_f=0,43$  (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v). [51] Przesącz ekstraktowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Ekstrakt osuszyłam bezwodnym siarczanem sodu, rozpuszczalnik odparowałam na wyparce próżniowej. Otrzymałam 0,048 g osadu. Metodą chromatografii cienkowarstwowej w porównaniu do wzorców stwierdziłam, że znajdują się w nim: sulfid 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowy **14a**  $R_f=0,43$  [51], sulfid 3'-metylosulfinylo-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinyłowy **14b** o  $R_f=0,2$  [32] oraz 1-(4-nitrofenylo)piperydyna **18** o  $R_f=0,8$  (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v).

### 5.10 Reakcja sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego **5** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu (schemat 84)

Do 7 ml DMSO dodałam 1,1 g (1 mmol) sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego **5** i mieszałam w temp. 70 °C aż do rozpuszczenia sulfidu **5**. Mieszaninę ochłodziłam do temp. 40 °C. Dodałam 3 mmole odpowiedniego fenolanu potasu rozpuszczonego wcześniej w 1,5 ml DMSO. Całość mieszałam w warunkach przedstawionych w tabeli 2 (pkt. 3.3.1), następnie ochłodziłam do temp. pokojowej. Mieszaninę wylałam do 60 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Wytrącony osad odsączyłam i suszyłam na powietrzu. Postęp reakcji kontrolowałam za pomocą chromatografii TLC (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, chloroform). Skład mieszaniny zawierającej 4-aryloksy-3-metylotiochinolinę **9** oraz sulfid 4-aryloksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **15** określiłam na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR w oparciu o intensywność sygnałów

$\alpha$ -chinolinylowych. Za pomocą kolumny chromatograficznej ( $\text{SiO}_2$ , chloroform : etanol 60:1 v/v) wyodrębniłam 4-aryloksy-3-metylotiochinolinę **9** oraz sulfid 4-aryloksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy **15**. Ich właściwości zostały przedstawione w tabeli 8 oraz w podrozdziale 5.28.

Do warstwy wodnej (zawierającej tiolany 3-chinolinyłowe **8A** i **9A-E**), w trakcie mieszania, wkropliłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Warstwę wodną metylowałam za pomocą 0,2 ml (3 mmol) jodku metylu przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Uzyskałam mieszaninę 4-aryloksy-3-metylotiochinoliny **9** oraz 4-chloro-3-metylotiochinoliny **8a**, których właściwości chromatograficzne ( $R_f$ , kolor plamek) porównywałam z właściwościami wzorców. Skład mieszaniny określiłam na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR. Wyniki reakcji przedstawiłam w tabeli 8.

Tabela 8

Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego **5** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu. (schemat 84)

Fenolan potasu $\text{ArOK}$	Produkty					
	Wydajność	$R_f^*$	Wydajność łączna ze ścieżek b i b' **	$R_f^*$	Wydajność	$R_f^*$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OK}$	<b>15a</b> 34%	0,22	<b>9a</b> 77%	0,50	<b>8a</b> 33%	0,52
2- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OK}$	<b>15b</b> 50%	0,37	<b>9b</b> 88%	0,66	<b>8a</b> 17%	
2,6- ( $\text{CH}_3$ ) $_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OK}$	<b>15c</b> 17%	0,30	<b>9c</b> 60%	0,59	<b>8a</b> 11%	
2- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{OK}$	<b>15d</b> 94%	0,49	<b>9d</b> 7,6%	0,69	<b>8a</b> 1,4%	
1- $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{OK}$	<b>15e</b> 75%	0,29	<b>9e</b> 15%	0,52	<b>8a</b> 12%	

\* Układ chromatograficzny:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , chloroform

\*\* Wydajności cząstkowe ze ścieżek b i b' podane zostały w tabeli 2

#### 5.11 Reakcja sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **7a** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu (schemat 88)

Mieszaninę 0,39 g (1 mmol) sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-dichinolinyłowego **7a** i 7 ml DMSO poddałam reakcji z 2 mmolami odpowiedniego

fenolanu potasu rozpuszczonego w 1,5 ml DMSO. Mieszałam w warunkach przedstawionych w tabeli 3 (pkt 3.3.3). Mieszaninę wylałam do 10 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Całość ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. W ekstrakcie znajdowała się 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinoliny **11**.

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropliłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Uzyskałam 4-chloro-3-metylotiochinolinę **8a** o temp. top. 100-102 °C,  $R_f=0,52$  ( $Al_2O_3$ , chloroform) [128]. Wyniki wszystkich reakcji przedstawiłam w tabeli 9.

Tabela 9

Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego **7a** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu.

Fenolany potasu	Produkty			
	Wydajność	$R_f^*$	Wydajność	$R_f^*$
$C_6H_5OK$	<b>11a</b> 93%	0,46	<b>8a</b> 70%	0,52
$2-CH_3C_6H_4OK$	<b>11b</b> 75%	0,33	<b>8a</b> 75%	
$2,6-(CH_3)_2C_6H_3OK$	<b>11c</b> 82%	0,52	<b>8a</b> 75%	
$2-FC_6H_4OK$	<b>11d</b> 75%	0,27	<b>8a</b> 63%	

\* Układ chromatograficzny:  $Al_2O_3$ , chloroform

#### 5.12 Reakcja mieszaniny sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowych **7b** i **7c** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu (schemat 90)

Do reakcji użyłam mieszaniny sulfidów 4-chloro-3'-metylosulfinylo-5- i 8-nitrodichinolinyłowych **7b** i **7c** o składzie 64% izomeru 5-nitro **7b** i 36% izomeru 8-nitro **7c** (na podstawie intensywności sygnałów H-2' w widmie  $^1H$  NMR). Mieszaninę sulfidów **7b** i **7c** oczyszczałam poprzez rozpuszczenie w ciepłym chloroformie, odsączenie na ciepło nierozpuszczalnych zanieczyszczeń i odparowanie rozpuszczalnika. Tak przygotowaną mieszaninę 0,43 g (ok. 1 mmol) sulfidów **7b** i **7c** rozpuściłam w 7 ml DMSO i dodałam 3 mmole fenolanu potasu rozpuszczone w 1,5 ml DMSO. Całość mieszałam przez 20 min. w temp. pokojowej. Zawartość kolby wylałam do 15 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę ekstrahowałam

chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Uzyskałam 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolinę **11**.

Do warstwy wodnej, w trakcie mieszania, wkropliłam 0,06 ml (1 mmol) jodku metylu i mieszałam przez 30 min w temp. pokojowej. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Otrzymałam mieszaninę 4-aryloksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinolin **9** oraz 4-chloro-3-metylotio-5- i 8-nitrochinolin **8**, których właściwości chromatograficzne ( $R_f$ , kolor plamek) porównywałam z właściwościami wzorców. Skład mieszaniny określiłam na podstawie widm  $^1\text{H}$  NMR w oparciu o intensywność sygnałów H-2.

Wyniki reakcji zestawiałam w tabeli 10.

Tabela 10

Wyniki reakcji mieszaniny sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinylowych **7b** i **7c** z *o*-podstawionymi fenolanami potasu

Fenolany potasu	Produkty					
	Wydajność	$R_f^*$	Wydajność	$R_f^{**}$	Wydajność	$R_f^{**}$
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OK}$	<b>11a</b> 90%	0,46	<b>9g</b> 30% <b>9i</b> 57%	0,42 0,57	<b>8b</b> 56% <b>8d</b> 21%	0,42 0,57
$2\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{OK}$	<b>11b</b> 84%	0,33	<b>9j</b> 5% <b>9k</b> 29%	0,46 0,62	<b>8b</b> 65% <b>8d</b> 40%	0,42 0,57
$2,6\text{-(CH}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{OK}$	<b>11c</b> 91%	0,52	<b>9l</b> 13% -	0,64	<b>8b</b> 79% <b>8d</b> 52%	0,42 0,57
$2\text{-C}_2\text{H}_5,6\text{-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_3\text{OK}$	<b>11e</b> 90%	0,15	- -		<b>8b</b> 79% <b>8d</b> 64%	0,42 0,57

\* Układ chromatograficzny:  $\text{Al}_2\text{O}_3$ , chloroform

\*\* Układ chromatograficzny:  $\text{SiO}_2$ , chloroform : etanol 60:1 v/v

Podjąłm próbę rozdziału mieszaniny 4-chloro-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **8b** i **8d** oraz 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **9g** i **9i** za pomocą kolumny chromatograficznej ( $\text{SiO}_2$ , chloroform:etanol 60:1 v/v). Wyodrębniłam mieszaninę 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinoliny **8b** i 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinoliny **9g** (o  $R_f=0,42$ ) oraz mieszaninę 4-chloro-3-metylotio-8-nitrochinoliny **8d** i 4-fenoksy-3-metylotio-8-nitrochinoliny **9i** (o  $R_f=0,57$ ).

### 5.13 Synteza 4-aryloksychinolin 9 lub 11

#### 5.13a Synteza 4-aryloksy-3-metylotiochinolin 9 lub 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolin 11 (schemat 97 i 98)

Przepis ogólny na przykładzie 4-chloro-5-nitro-3-metylotiochinoliny **8b**.

Do 0,10 g (0,4 mmol) 4-chloro-3-metylotiochinoliny **8b** wlałam 10 ml DMSO. Ogrzałam do 70 °C i dodałam 0,13 g (0,8 mmol) 2,6-dimetylofenolanu potasu. Mieszałam przez 3 godziny w temp. 70 °C, następnie pozostawiłam w temp. pokojowej do następnego dnia. Mieszaninę wylałam do 7 ml 15% wodnego roztworu wodorotlenku sodu, ochłodziłam, a następnie ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 7 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Otrzymałam 0,19 g 4-(2,6-dimetoksy)-5-nitro-3-metylotiochinoliny **9l** o temp. top. 138-140 °C.

W analogiczny sposób reakcji poddałam związki: 4-chloro-6-nitro-3-metylotiochinolinę **8c**, 4-chloro-8-nitro-3-metylotiochinolinę **8d**, 4-chloro-3-metylosulfinylochinolinę **19a**. Wyniki reakcji przedstawiłam w tabeli 11.

Tabela 11

Wyniki reakcji otrzymywania 4-aryloksy-3-metylotiochinolin 9 i 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolin 11

Substrat: 4-chlorochinolina	Fenolan potasu	Produkt	Wydajność	Temp. top. (°C)	R <sub>f</sub>
<b>8b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	<b>9g</b>	95%	126-129	0,42*
<b>8b</b>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	<b>9j</b>	88%	126-129	0,46*
<b>8b</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	<b>9l</b>	56%	138-140	0,52*
<b>8c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	<b>9h</b>	73%	167-169	0,41*
<b>8d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> OK	<b>9i</b>	98%	93-94	0,57*
<b>8d</b>	2-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	<b>9k</b>	83%	94-96	0,62*
<b>8d</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	<b>9l</b>	81%	123-125	0,64*
<b>8d</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	<b>9m</b>	80%	99-101	0,69*
<b>19a</b>	2-FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OK	<b>11d</b>	87%	82-84	0,27**
<b>19a</b>	2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	<b>11c</b>	86%	59-61	0,52**
<b>19a</b>	2-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -6-CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> OK	<b>11e</b>	85%	82-85	0,15**

\* Układ chromatograficzny: SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol 60:1 v/v

\*\* Układ chromatograficzny: Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, chloroform

**5.13b Synteza 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinolin 9g i 9i z mieszaniny 4-chloro-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny 8b i 8d oraz 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny 9g i 9i praca własna [31] (schemat 91)**

Mieszaninę 0,28g 4-chloro-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **8b** i **8d** oraz 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinoliny **9g** i **9i** (uzyskaną w reakcji w pkt 5.12) wysypałam do 10 ml DMSO i ogrzałam do 40 °C. Dodałam 0,13 g (1 mmol) fenolanu potasu i mieszałam przez 30 minut w temp. 40 °C. Następnie ochłodziłam do temp. pokojowej i wylałam do 10 ml 5% wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Mieszaninę ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 7 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem(VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Uzyskałam 0,30 g mieszaniny 4-fenoksy-3-metylotio-5- i 8-nitrochinolin **9g** i **9i**. Izomery rozdzieliłam na kolumnie chromatograficznej (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1), uzyskując związek **9g** (R<sub>f</sub>=0,42) oraz związek **9i** (R<sub>f</sub>=0,57). Analizy TLC wykonywałam w układzie SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1

**5.14 Synteza nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolonów 21 praca własna [31] (schemat 93 i 95)**

**5.14a Synteza 5-nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolonu 21b.**

Mieszaninę (0,66 g) 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinoliny **9g** i 4-chloro-3-metylotio-5-nitrochinoliny **8b** (otrzymaną z rozdziału chromatograficznego w pkt. 5.12) i 4 ml 80% kwasu octowego ogrzewałam w temp. wrzenia przez 3 godziny. Nadmiar kwasu usunęłam na wyparce próżniowej, następnie do mieszaniny dodałam 4 ml wody, którą również odparowałam pod próżnią. Otrzymany osad zawiesiłam w 4 ml 5% wodorowęglanu sodu. Osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Następnie zagotowałam go z 4 ml chloroformu. Nierozpuszczalny 5-nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolon **21b** (0,42 g) odsączyłam na gorąco i krystalizowałam z etanolu. Ekstrakt chloroformowy zagęściłam do sucha i otrzymałam nieprzereagowaną 4-fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinolinę **9g** (0,12 g).

**5.14b Synteza 6- i 8-nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolonów 21c, 21d.**

0,25 g (1 mmol) 4-metoksy-3-metylotio-6-nitrochinoliny **3b** w 4 ml kwasu solnego (1 obj. st. HCl<sub>aq</sub> : 1 obj. H<sub>2</sub>O) ogrzewałam w temp. wrzenia przez 30 minut. Nadmiar kwasu usunęłam na wyparce próżniowej, do mieszaniny dodałam 2 ml wody, którą również odparowałam pod próżnią. Otrzymany osad zobojętniłam 5%



wodorowęglanem sodu do pH 5,5. Osad odsączałam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,23 g (89%) 6-nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolonu **21c** ( $R_f=0,20$ ; SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 20:1 v/v)

8-Nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolon **21d** (z wyd. 96%, o  $R_f=0,50$ ; SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 20:1 v/v) zsyntezowałam według takiej samej procedury.

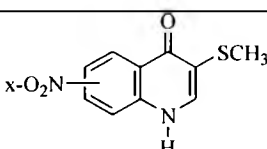
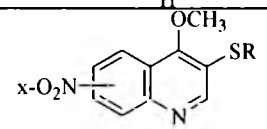
### 5.15 Synteza 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-alkilotiochinolin 8 praca własna [31] (schemat 92, 94 i 114)

0,21 g (0,67 mmol) 3-benzylotio-4-metoksy-6-nitrochinoliny **3d**, 1,5 ml tlenochlorku fosforu i 0,14 g chlorowodorku trietyloaminy ogrzewałam we wrzeniu przez 0,5 godziny na łaźni olejowej. Mieszaninę ochłodziłam, wlałam do 5 ml wody z lodem, a następnie zobojętniłam amoniakiem. Otrzymany osad odsączałam, przemyłam wodą, suszyłam na powietrzu. Produkt oczyściłam przez przemycie gorącym etanolem i otrzymałam 0,21 g 3-benzylotio-4-chloro-6-nitrochinoliny **8f**, z wydajnością 98 %, temp. top. 178-181 °C.

W identycznych warunkach przeprowadziłam reakcje używając jako substratu 4-metoksy-3-metylotio-6-nitrochinoliny **3b**, 4-metoksy-3-metylotio-8-nitrochinoliny **3c** oraz 3-benzylotio-4-metoksy-8-nitro-chinoliny **3e**, oraz 5- i 6-nitro-3-metylotio-4(1*H*)-chinolonów **21b** i **21c**.

Tabela 12

Wyniki reakcji otrzymywania 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-alkilotiochinolin **8**

Substrat	Produkt	Wydajność	$R_f^*$
	<b>21b</b> x=5	<b>8b</b>	85%
	<b>21c</b> x=6	<b>8c</b>	99%
	<b>3b</b> R=CH <sub>3</sub> , x=6	<b>8c</b>	94%
	<b>3c</b> R=CH <sub>3</sub> , x=8	<b>8d</b>	97%
	<b>3d</b> R=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , x=6	<b>8f</b>	98%
	<b>3e</b> R=CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , x=8	<b>8g</b>	96%

\*Układ chromatograficzny: SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1 v/v

### 5.15b Synteza 4-chloro-5-nitro-3-benzylotiochinoliny **8e** (schemat 90)

4-Chloro-5-nitro-3-benzylotiochinolina **8e** została otrzymana w reakcji mieszaniny sulfidów dichinolinyłowych **7b** i **7c** (64% izomeru 5-nitro **7b** i 36%

izomeru 8-nitro **7c**) (0,43 g, ok. 1 mmol) z 2,6-dimetylofenolanem potasu (0,48 g, 3 mmol) w/g przepisu przedstawionego w punkcie 5.12. Warstwę wodną zawierającą tiolany: 4-chloro-5-nitro-3-chinolinyłowy **8E**, 4-chloro-8-nitro-3-chinolinyłowy **8G** oraz 4-(2,6-dimetylofenoksy)-8-nitro-3-chinolinyłowy **9M** alkilowałam używając 0,18 ml (1,5 mmol) chlorku benzylu. Reakcję prowadziłam przez 2,5 godziny w temperaturze 50 °C. Mieszaninę ekstrahowałam chloroformem (3 x 10 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią z wrzącej łaźni wodnej. Otrzymałam 0,27 g mieszaniny 3-benzylotio-4-chloro-5- i 8-nitrochinolin **8e**, **8g** oraz 3-benzylotio-4-(2,6-dimetylofenoksy)-8-nitrochinoliny **9m**. Mieszaninę rozdzieliłam metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chloroform:etanol 60:1 v/v) i otrzymałam 0,15 g (76%) 3-benzylotio-4-chloro-5-nitrochinoliny **8e** o temp. top. 159-162 °C, R<sub>f</sub>=0,55 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1, v/v) oraz 0,120 g mieszaniny 3-benzylotio-4-chloro- i 4-(2,6-dimetylofenoksy)-8-nitrochinoliny **8g** i **9m** R<sub>f</sub>=0,73 i R<sub>f</sub>=0,69 (SiO<sub>2</sub>, chloroform : etanol, 60:1, v/v). których właściwości chromatograficzne (R<sub>f</sub>, kolor plamek) porównywałam z właściwościami wzorców. Mieszaninę pochodnych 8-nitro w proporcji 1: 0,12 (skład mieszaniny **8g** i **9m** określiłam na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR w oparciu o intensywność sygnałów H-2), roztarłam z 2 ml mieszaniny heksan : aceton 2:1. Osad odsączyłam, suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,06 g **8g**. Mieszaninę **8g** i **9m** zawartą w przesączu rozdzieliłam za pomocą kolumny chromatograficznej (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, chlorek metylenu). Otrzymałam 0,04 g **8g** i 0,016 g **9m** (wyd. 9,5 %). Całkowita wydajność 3-benzylotio-4-chloro-8-nitrochinoliny **8g** wynosi 76%.

#### 5.16 Synteza chlorków 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-chinolinosulfonowych 13 poprzez chlorolizę 3-benzylotio-4-chloro-5, 6- i 8-nitrochinolin **8** (schemat 101)

0,33 g (1 mmol) 3-benzylotio-4-chloro-nitrochinoliny **8e** lub **8f** lub **8g** dodałam do mieszaniny 2 ml 80% kwasu octowego i 2 ml chloroformu. Następnie ochłodziłam mieszaninę do 5 °C. Przepuszczałam gazowy chlor (otrzymany w reakcji KMnO<sub>4</sub> + HCl<sub>aq</sub>) [117b] i mieszałam przez 30 minut. Mieszaninę wylałam do 10 ml zimnej wody i 2 ml chloroformu. Warstwę wodną ekstrahowałam dwukrotnie 1 ml chloroformu. Połączone warstwy chloroformowe przemyłam wodą, suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, chloroform odparowałam pod próżnią. Mieszaninę produktów przemyłam zimnym eterem (2 ml), aby usunąć produkty uboczne: chlorek benzylu i octan benzylu. Otrzymałam nierozpuszczalne w eterze produkty: 0,16 g chlorku

4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13b** (wyd. 55%,  $R_f=0,55$ ,  $\text{SiO}_2$ , eter : octan butylu, 6:1 v/v); 0,15 g chlorku 4-chloro-6-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13c** (wyd. 51%  $R_f=0,72$ ); 0,21 g chlorku 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13d** (wyd. 72%,  $R_f=0,47$ ).

#### **5.16b Chloroliza tiochinantrenu 2a wg [92] (schemat 101)**

Mieszaninę 8,3 g (26 mmol) tiochinantrenu **2a**, 80 ml chloroformu i 80 ml 80% kwasu octowego mieszałam w temp. około 0 °C i przepuszczałam gazowy chlor. Gdy substrat rozpuścił się, temperatura wzrosła do około 30 °C, a następnie zaczęła się obniżać. Potem mieszałam jeszcze 15 minut, przepuszczając gazowy chlor. Następnie mieszaninę wylałam do 400 ml zimnej wody, oddzieliłam warstwę organiczną, którą przemyłam dwukrotnie 400 ml wody. Suszyłam za pomocą bezwodnego siarczanu (VI) sodu. Chloroform odparowałam na wyparce próżniowej. Pozostałość wygotowałam z 80 ml tetrachlorku węgla, nierozpuszczalny osad odsączyłam na gorąco. Przesącz tetrachlorku węgla zatężyłam, wypadł osad, który następnie przesączyłam. Po wysuszeniu otrzymałam 10,27 g (75%) chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** o temp. topnienia 123-125 °C (lit. temp. topnienia 129-130 °C). [92]

#### **5.16c Chloroliza 7-tlenku tiochinantrenu 12a 8 praca własna [83] (schemat 101)**

Mieszaninę 6,68 g (20 mmol) 7-tlenku tiochinantrenu **12a**, 65 ml chloroformu, 6 ml stężonego kwasu solnego i 65 ml 80% kwasu octowego mieszałam w temp. około 0 °C i przepuszczałam gazowy chlor. Gdy substrat rozpuścił się, temperatura wzrosła do około 30 °C, a następnie zaczęła się obniżać. Potem mieszałam jeszcze 15 minut, przepuszczając gazowy chlor. Dalej postępowałam jak w punkcie 5.16b Po wysuszeniu otrzymałam 8,22 g (80%) chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** o temp. topnienia 123-125 °C (lit. temp. topnienia 129-130 °C). [108]

#### **5.16d Chloroliza nitrotiochinantrenów 2b-e praca własna [83] (schemat 106)**

0,5 g (ok. 1,3 mmol) nitrotiochinantrenów **2b-e** (otrzymywanych w pkt 5.19b), 5 ml chloroformu i 5 ml 80% kwasu octowego mieszałam w temp. około 5 °C przepuszczając gazowy chlor otrzymany w reakcji  $\text{KMnO}_4 + \text{HCl}_{\text{aq}}$ . Substrat nie rozpuścił się, dlatego usunęłam łąźnie chłodzącą, aby temperatura wzrosła do około 25 °C. Potem mieszałam jeszcze 15 minut, przepuszczając gazowy chlor. Nierozpuszczalny osad odsączyłam. Następnie mieszaninę wylałam do 25 ml zimnej

wody, oddzieliłam warstwę organiczną, którą przemyłam dwukrotnie 25 ml wody. Dalej postępowalam jak w punkcie 5.16b. Po wysuszeniu otrzymałam 0,50 g mieszaniny chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** i jego nitrowych pochodnych **13b-d**. Ocenę składu mieszaniny przedstawiłam w podrozdziale 3.4.3.

Reakcji chlorolizy poddałam także wydzielone frakcje nitrotiochinantrenów **2b**, **2e** zużywając do reakcji 0,21 g (0,5 mmol) nitrotiochinantrenu, 1,5 ml chloroformu i 1,5 ml 80% kwasu octowego. W przypadku 1-nitrotiochinantrenu **2b** otrzymałam 0,20 g mieszaniny chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** i chlorku 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13b** w stosunku 1:1 (na podstawie intensywności sygnałów protonów H-2 w widmie  $^1\text{H}$  NMR). Natomiast z 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** otrzymałam 0,21 g mieszaniny chlorku 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13d** i chlorku 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13b** w stosunku 1:1 (na podstawie intensywności sygnałów protonów H-2 w widmie  $^1\text{H}$  NMR).

#### **5.16e Chloroliza mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów (mieszaniny $\text{OTgNO}_2$ ) **12b-i**. praca własna [83] (schemat 103)**

Mieszaninę 7,85 g  $\text{OTgNO}_2$  **12b-i** (otrzymaną w pkt 5 i 18a), 80 ml chloroformu, 80 ml 80% kwasu octowego, 8 ml lodowatego kwasu octowego i 8 ml stężonego kwasu solnego mieszałam w temp. około 0 °C i przepuszczałam gazowy chlor. Dalej postępowalam jak w punkcie 5.16b. Po wysuszeniu otrzymałam 9,6 g mieszaniny chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** i jego nitrowych pochodnych **13b i d**. Ocenę składu mieszaniny przedstawiłam w podrozdziale 3.4.2

Reakcji chlorolizy poddałam także 7,7-ditlenek 8-nitro-tiochinantrenu **12i** używając do reakcji 0,20 g (0,5 mmol) nitrotiochinantrenu, 1,5 ml chloroformu i 1,5 ml 80% kwasu octowego. Otrzymałam 0,23 g mieszaniny chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** i chlorku 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13d** w stosunku 1:1 (na podstawie intensywności sygnałów protonów H-2 w widmie  $^1\text{H}$  NMR).

#### **5.17. Synteza 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoylo)-5, 6 i 8-nitrochinolin **22** praca własna [83] (schemat 117)**

Przepis ogólny na przykładzie chlorku 4-chloro-6-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13c**.

Do mieszaniny 0,8 ml benzenu i 0,7 ml wody dodałam 0,10 g (0,3 mmol) surowego chlorku 4-chloro-6-nitro-3-chinolinosulfonylowego **13c** oraz 0,25 ml 40% wodnego

roztworu dimetyloaminy. Mieszaninę ogrzewałam pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia przez 2 godziny. Następnie ochłodziłam do temperatury pokojowej i dodałam 1 ml wody. Wytrącony osad odsączyłam i pozostawiłam do wyschnięcia na powietrzu. Produkt krystalizowałam z etanolu i otrzymałam 0,08 g (wyd. 79%) czystej 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-6-nitrochinoliny **22c**, o wartości  $R_f = 0,69$  ( $\text{SiO}_2$ , chloroform : etanol, 60:1, v/v), i temp. top. 154-156 °C.

Analogiczną reakcję przeprowadziłam na chlorku 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowym **13b** oraz chlorku 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowym **13d** i otrzymałam odpowiednio 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-5-nitrochinolinę **22b** (wyd. 66%)  $R_f = 0,29$  oraz 4-dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-8-nitrochinolinę **22d** (wyd. 86%)  $R_f = 0,41$ .

## 5.18 Synteza 7-tlenków nitrotiochinantrenów 12b-h

### 5.18a Synteza mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów (mieszanina $\text{OTgNO}_2$ ) 12b-h praca własna [83] (schemat 99)

3,2 g (10 mmol) tiochinantrenu **2** dodawałam porcjami do 30 ml stężonego kwasu siarkowego (VI) ochłodzonego do temp. 5 °C. Po całkowitym rozpuszczeniu substratu roztwór oziębiłam do 0 °C i wkropliłam 18 ml mieszaniny nitrującej (dym.  $\text{HNO}_3$  : stęż.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , 1:1 v/v), utrzymując temperaturę poniżej 5 °C. Mieszaninę pozostawiłam na tydzień w lodówce. Po tygodniu wkropliłam drugą taką samą porcję mieszaniny nitrującej. Całość przechowywałam jeszcze przez tydzień w lodówce.

Po tym czasie mieszaninę wylałam na ok. 500 g lodu. Całość zobojętniłam amoniakiem do pH 6-7 utrzymując temperaturę ok. 10 °C. Otrzymany osad odsączyłam. Przemyłam gorącą wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 3,3 g żółtego osadu. Analiza dwuwymiarowa TLC ( $\text{SiO}_2$  chlorek metylenu : metanol, 23:1, v/v) pokazała 11 plamek na chromatogramie o następujących wartościach  $R_f$ : 0,82; 0,78; 0,75; 0,69; 0,65; 0,63; 0,57; 0,55; 0,53; 0,44. Analiza elementarna: C 53,04%, H 2,10%, N 12,15%, S 15,93%.

### 5.18b Synteza 7-tlenków nitrotiochinantrenów 12f, 12g, 12h z nitrotiochinantrenów 2e, 2d praca własna [83] (schemat 111, 113)

0,20 g (0,55 mmol) 1,11-dinitrotiochinantrenu **2e** dodawałam porcjami do 4 ml stężonego kwasu siarkowego (VI) w temp. 5 °C. Po całkowitym rozpuszczeniu substratu roztwór oziębiłam do 0 °C i wkropliłam 2 ml mieszaniny nitrującej (dym.

HNO<sub>3</sub> : stęż. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 1:1 v/v), utrzymując temperaturę poniżej 5°C. Mieszaninę mieszałam 24 godziny w temperaturze ok. 5 °C, a potem wylałam na ok. 20 g lodu. Całość zobojętniłam amoniakiem do pH 6-7 utrzymując temperaturę ok. 10 °C. Otrzymany osad odsączyłam, przemyłam gorącą wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,23 g osadu zawierającego 7-tlenek 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** i 7-tlenek 4,8-dinitrotiochinantrenu **12f** (TLC: SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : metanol 23:1, v/v o wartościach R<sub>f</sub> odpowiednio 0,78 i 0,65). Mieszaninę zagotowałam z najpierw z 2 ml DMF, potem z 2 ml etanolu. Część nierozpuszczalna zawierała związek **12f** (0,12 g). Połączone ługi odparowałam do sucha na wyparce próżniowej i poddałam rozdzielowi na kolumnie chromatograficznej (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : aceton w stosunku 30 : 1, v/v). Uzyskałam 0,03 g 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** (wyd. 14%) i 0,04 g 7-tlenku 4,8-dinitrotiochinantrenu **12f**. Łącznie wydajność związku **12f** wynosi 77%.

Podobnie przeprowadziłam reakcję używając 0,05 g nitrotiochinantrenu **2d** (czas reakcji 2,5 godziny). Otrzymałam 0,035 g 7-tlenku 1,8-dinitrotiochinantrenu **12g** (wyd. 67%).

Budowę wyodrębnionych tlenków nitrotiochinantrenów **12f**, **12g** i **12h** potwierdziłam za pomocą widm <sup>1</sup>H NMR, IR, a także za pomocą widm <sup>13</sup>C NMR oraz COSY, HSQC, HMQC (opis w punkcie 3.4.4 i 5.28).

Kryształ 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** wyhodowałam w roztworze DMSO poprzez powolne odparowywanie w temperaturze pokojowej.

Analogiczną reakcję przeprowadziłam dla 1-nitrotiochinantrenu **2b** i 4-nitrotiochinantrenu **2c**, otrzymując odpowiednio mieszaninę 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b** i **12d** oraz **12c** i **12e** [115].

### 5.19 Analiza zawartości grupy sulfinyłowej w mieszaninie OTqNO<sub>2</sub> (pkt. 3.4.1)

7-Tlenek tiochinantrenu **12a**, a także mieszaninę 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** rozpuściłam w mieszaninie 25 ml kwasu octowego, 2 ml bezwodnika octowego, dodałam 2 ml 0,5 molowy roztwór jodku sodu w acetonie a następnie 1 ml 1 molowego roztworu bezwodnika trifluorooctowego w acetonie. Mieszaninę mieszałam przez 2 minuty i rozcieńczyłam 40 ml wodnym roztworem jodku potasu i miareczkowałam 0,02 molowym roztworem tiosiarczanu sodu.

Do miareczkowania 87 mg 7-tlenku tiochinantrenu **12a** zużyłam 12,5 ml ± 0,01 tiosiarczanu sodu. Natomiast do miareczkowania 100 mg mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h** zużyłam 10,5 ml ± 0,01 tiosiarczanu sodu.

## 5.20 Redukcja 7-tlenków nitrotiochinantrenów 12b-h do nitrotiochinantrenów 2 praca własna [83] (schemat 105)

Do 25 ml stężonego kwasu solnego dodawałam porcjami 2,29 g mieszaniny *OTgNO<sub>2</sub> 12b-h*, aż substrat się rozpuścił. Do mieszaniny dodałam roztwór 2,25 g (13,5 mmol) jodku potasu w 2,5 ml wody. Po 30 minutach dodałam 37 ml wody. Następnie dodałam 31 ml 20% wodnego roztworu wodorotlenku sodu, utrzymując pH < 7. Dodałam 60 ml 0,1-molowego roztworu siarczanu (IV) sodu i mieszałam przez 30 minut. Powstały osad odsączyłam, przemyłam najpierw nasyconym roztworem węglaanu sodu (2 x 10 ml), wodą (3 x 1 ml), 0,5% roztworem kwasu solnego (2 x 10 ml), wodą do pH=7. Otrzymałam 2,4 g osadu.

Analiza TLC wykazała, że mieszanina nitrotiochinantrenów zawiera 5 związków o następujących wartościach *R<sub>f</sub>*: 0,44; 0,32; 0,30; 0,28; 0,24 (*CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>* -aceton 30 : 1, v/v).

Rozdział chromatograficzny mieszaniny nitrotiochinantrenów przeprowadziłam na kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym (500 g żelu *SiO<sub>2</sub>*) stosując jako układ rozwijający mieszaninę chlorek metylenu : aceton w stosunku 30 : 1, v/v (7 l).

Do rozdziału użyłam mieszaniny nitrotiochinantrenów o masie 7 g rozpuszczonej na ciepło w 50 ml układu rozwijającego.

Po nałożeniu roztworu zbierałam wycieki w objętościach po ok. 100 ml. Uzyskane wycieki poddawałam analizie metodą chromatografii cienkowarstwowej i na podstawie uzyskanych wyników, wycieki o podobnym składzie łączyłam we frakcje. Wyniki analiz uzyskanych frakcji w porównaniu do składu materiału wyjściowego i wzorców przedstawiam w tabeli 13.

Tabela 13. Obraz analiz chromatograficznych frakcji uzyskanych z rozdziału mieszaniny nitrotiochinantrenów **2b-e** metodą chromatografii kolumnowej (*SiO<sub>2</sub>*, chlorek metylenu : aceton 30:1, v/v).

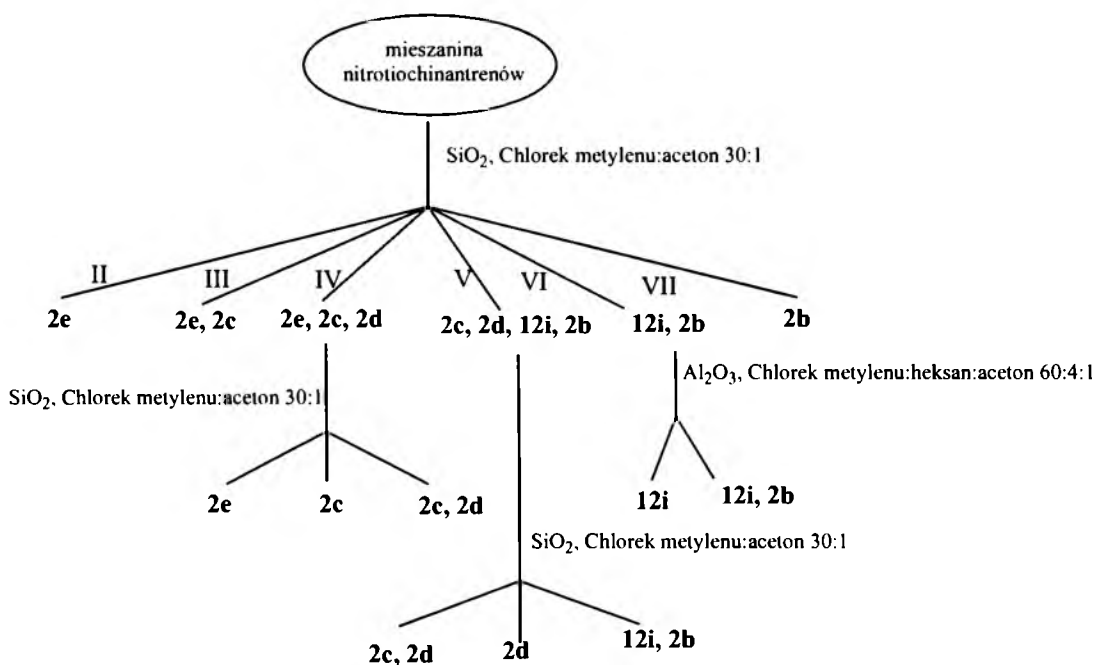
<i>R<sub>f</sub></i>	substrat	frakcja I	frakcja II	frakcja III	frakcja IV	frakcja V	frakcja VI	frakcja VII	frakcja VIII
0,60	x	x							
0,44	<b>2e</b>		<b>2e</b>	<b>2e</b>	<b>2e</b>				
0,32	<b>2c</b>			<b>2c</b>	<b>2c</b>	<b>2c</b>			
0,30	<b>2d</b>				<b>2d</b>	<b>2d</b>			
0,28	<b>12i</b>					<b>12i</b>	<b>12i</b>		
0,24	<b>2b</b>					<b>2b</b>	<b>2b</b>	<b>2b</b>	
0,02	x								x

Z frakcji II uzyskałam 1,11-dinitrotiochinantren **2e** ( $R_f=0,44$ ). Frakcja III zawierała głównie 1,11-dinitrotiochinantren **2e** ( $R_f=0,44$ ) oraz niewielką ilość 4-nitrotiochinantrenu **2c** ( $R_f=0,32$ ). We frakcji IV znajdowały się 1,11-dinitrotiochinantren **2e** ( $R_f=0,44$ ), 4-nitrotiochinantren **2c** ( $R_f=0,32$ ) oraz 1,8-dinitrotiochinantren **2d** ( $R_f=0,30$ ) w proporcjach odpowiednio 0,7:2,7:1,8 /udział poszczególnych związków oceniono na podstawie stosunku intensywności protonów H-2 w widmie  $^1\text{H}$  NMR pochodzących od odpowiednich pochodnych/. Frakcja V zawierała przede wszystkim 1,8-dinitrotiochinantren **2d** ( $R_f=0,30$ ) oraz niewielkie ilości 4-nitrotiochinantrenu **2c** ( $R_f=0,32$ ), 7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu **12i** ( $R_f=0,28$ ) oraz 1-nitrotiochinantrenu **2b** ( $R_f=0,24$ ). W frakcji VI znajdował się 7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu **12i** ( $R_f=0,28$ ) oraz 1-nitrotiochinantren **2b** ( $R_f=0,24$ ) w proporcji 1:5,5 /na podstawie intensywności protonów H-2/. Frakcja VII stanowiła 1-nitrotiochinantren **2b** ( $R_f=0,24$ ).

W celu wyodrębnienia pozostałych nitropochodnych frakcje III-VI poddałam powtórnemu rozdziałowi chromatograficznemu. Frakcję IV poddałam trójrotnie rozdziałowi chromatograficznemu stosując  $\text{SiO}_2$  jako fazę stałą, oraz jako układ rozwijający: chlorek metylenu : aceton 30 : 1, v/v. Z frakcji IV wyodrębniłam 4-nitrotiochinantren **2c** ( $R_f=0,32$ ).

Z frakcji V wyodrębniłam 1,8-dinitrotiochinantren **2d** ( $R_f=0,30$ ) ( $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu : aceton 30 : 1, v/v), a z frakcji VI wyodrębniłam 7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu **12i** ( $R_f=0,28$ ) ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ , chlorek metylenu : heksan : aceton 60 : 4 : 1 v/v).

Schemat 136





Ustalenie budowy wyodrębnionych nitrotiochinantrenów **2b**, **2c**, **2d**, **2e** oraz **12i** opisałam w punkcie 3.4.3.

#### 5.21 Synteza 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** (schemat 119)

Mieszaninę 10 g fenolu, 2,64 g (20 mmol) świeżo przygotowanego fenolanu potasu oraz 2,62 g (10 mmol) chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** ogrzewałam początkowo ostrożnie na łaźni olejowej mieszając, później ogrzewałam przez 3 godziny w temp. 60-80 °C. Po ochłodzeniu mieszaninę wylałam do 100 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu. Wypadł osad, który odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 3,56 g (94%) 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** o temp. top. 121-122 °C, ( $R_f=0,32$ , SiO<sub>2</sub>, heksan : aceton, 2:1, v/v). Produkt krystalizowałam z etanolu.

#### 5.22 Próba syntezy 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu **25** z chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** (schemat 120)

Roztwór 0,26 g (2 mmol) świeżo przygotowanego fenolanu potasu w 2 ml acetonu wlałam porcjami do roztworu 0,52 g (2 mmol) chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** w 2 ml acetonu. Kolbę umieściłam na łaźni wodnej i utrzymując temperaturę 30-35 °C mieszałam przez 1 godzinę. Aceton odparowałam na wyparce. Do powstałego oleju dodałam 5 ml 1% roztworu wodorotlenku sodu i 5 ml chloroformu. Warstwę wodną przemyłam 4 ml chloroformu. Warstwy rozdzieliłam, a warstwę organiczną przemyłam wodą. Uzyskaną warstwę organiczną suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Następnie środek suszący odsączyłam. Rozpuszczalnik odparowałam na wyparce. Uzyskałam 0,67 g oleju. Metodą chromatografii cienkowarstwowej stwierdziłam, że otrzymany olej stanowi mieszaninę 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu **25** ( $R_f=0,46$ , SiO<sub>2</sub>, heksan : aceton, 2:1, v/v ), 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** ( $R_f=0,32$ , SiO<sub>2</sub>, heksan : aceton, 2:1, v/v) oraz niezużytego substratu 4-chloro-3-chinolinosulfochlorku **13a** ( $R_f=0,54$ , SiO<sub>2</sub>, heksan : aceton, 2:1, v/v).

#### 5.23 Hydroliza 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** (schemat 121)

Mieszaninę 1 g 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu (2,6 mmol) **24a** oraz 10 ml 80% kwasu octowego ogrzewałam na łaźni olejowej przez 2 godziny w temperaturze wrzenia. Po ochłodzeniu odparowałam kwas octowy na wyparce

próżniowej. Pozostałość zawiesiłam w 10 ml wody i znów odparowałam na wyparce próżniowej. Pozostały osad ponownie zawiesiłam w 10 ml wody i dodawałam 5% roztworu wodorowęglanu sodu do uzyskania  $\text{pH} = 4$ . Otrzymany osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,76 g (95%) 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonianu fenylu **26**. Produkt krystalizowałam z etanolu, otrzymałam związek **26** o temp. top. 240-242 °C ( $R_f=0,35$ ,  $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v).

#### **5.24 Synteza 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu 25 z 4-(1*H*)-chinolono-3-sulfonianu fenylu 26 (schemat 122)**

Mieszaninę 0,5 g (1,7 mmol) 4(1*H*)-chinolono-3-sulfonianu fenylu **26** oraz 3 ml tlenochlorku fosforu (V) ogrzewałam na łaźni olejowej przez 1 godzinę w temperaturze wrzenia, następnie ochłodziłam i ostrożnie wylałam na lód. Całość zobojętniłam amoniakiem. Otrzymany osad odsączyłam, przemyłam wodą i suszyłam na powietrzu. Produkt oczyściłam przez zagotowanie z 12 ml benzenu i odsączenie na gorąco od nierozpuszczalnego substratu. Następnie benzen odparowałam na wyparce próżniowej. Otrzymałam 0,44 g (83%) jednorodnego chromatograficznie 4-chloro-3-chinolinosulfonianu fenylu **25** o temp. top. 93-95 °C. Produkt przekrystalizowałam z etanolu. Otrzymałam 0,38 g związku **25** o temperaturze topnienia 95-97 °C ( $R_f=0,46$ ,  $\text{SiO}_2$ , heksan : aceton, 2:1, v/v).

#### **5.25 Reakcje 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu 24a z aminami (schemat 123, 124)**

0,38 g (1 mmol) 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a**, 0,27 g (6 mmol) 40 % roztworu dimetyloaminy i 4 ml benzenu, mieszałam przez 1 godzinę w temp. pokojowej, następnie utrzymywałam w temp. wrzenia (70-75 °C) przez 4 godziny. Roztwór ochłodziłam. Warstwę benzenową przemyłam wodą, następnie 5% roztworem wodorotlenku sodu i ponownie wodą. Warstwę benzenową suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Rozpuszczalnik odparowałam na wyparce próżniowej. Otrzymałam osad o masie 0,35 g. Analiza TLC wskazała, iż otrzymany osad stanowi mieszaninę substratu 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** ( $R_f=0,72$ ,  $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v) i produktu 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonianu fenylu **27a** ( $R_f=0,62$ ,  $\text{SiO}_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v).

Następnie przeprowadziłam rozdział związków. Mieszaninę poreakcyjną rozpuściłam w 4 ml benzenu i ekstrahowałam 5% kwasem solnym (3 x 1 ml). Warstwę

benzenową suszyłam bezwodnym siarczanem sodu i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymałam 0,21 g (55%) substratu 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** ( $R_f=0,72$ ,  $SiO_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v ).

Warstwę wodną zawierającą pochodną dimetyloaminową **27a** zobojętniłam 5% roztworem wodorotlenku sodu, a następnie ekstrahowałam 2 ml benzenu. Warstwę benzenową suszyłam bezwodnym siarczanem sodu. Odsączyłam środek suszący. Benzen odparowałam na wyparce próżniowej. Oleistą pozostałość (0,14 g) zawierającą 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonian fenylu **27a** oczyściłam przez wymywanie heksanem na gorąco. Uzyskany osad odsączyłam i suszyłam na powietrzu. Otrzymałam 0,12 g (36%) 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonianu fenylu **27a** o temp. top. 66-68 °C ( $R_f=0,62$ ,  $SiO_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v).

Reakcję powtórzyłam stosując wyższą temperaturę. W autoklawie umieściłam 0,38 g (1 mmol) 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a**, 0,27 g (6 mmoli) 40% roztworu dimetyloaminy i 4 ml benzenu. Ogrzewałam przez 2 godziny w temperaturze 105 °C. Roztwór ochłodziłam warstwę benzenową przemyłam 1 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu, a następnie czterokrotnie 1 ml wody. Warstwę benzenową suszyłam bezwodnym siarczanem sodu. Benzen odparowałam na wyparce próżniowej. Otrzymałam 0,35 g 4-dimetyloamino-3-chinolinosulfonianu fenylu **27a** w postaci oleju. Produkt oczyszczałam przez wymywanie heksanem na gorąco. Otrzymałam 0,3 g (91%) związku **27a** o temp. top. 66-68 °C ( $R_f=0,62$ ,  $SiO_2$ , chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v).

Reakcję aminowania powtórzyłam używając 1 mmola 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a**, i 6 mmoli odpowiedniej aminy w warunkach przedstawionych w tabeli 14.

Tabela 14

Wyniki reakcji 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu **24a** z aminami

Amina	Warunki	Produkt	Wydajność	Temp. top.	$R_f^*$
Dimetyloamina	Autoklaw 105 °C, 2 godz. Benzen, woda	<b>27a</b>	91%	66-68 °C	0,62
Amoniak	Autoklaw 105 °C, 2 godz Benzen, woda	<b>27b</b>	98%	170-172 °C	0,54
Metyloamina	Autoklaw 105 °C, 2 godz	<b>27c</b>	99%	80-81 °C	0,56

	Benzen, woda				
Anilina	Temp. wrzenia, 3 godz. Ksylen	27d	74 %	119-120 °C	0,47

\*Układ chromatograficzny: SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : etanol, 20:1, v/v

## 5.26 Synteza 4-fenoksy-5 i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu 24b, c (schemat 125)

Do kolby okrągłodennej zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną włożyłam „mieszadło magnetyczne” i dodałam kolejno 4,5 g fenolu, 1 g (7,6 mmol) świeżo przygotowanego fenolanu potasu oraz 1,29 g mieszaniny chlorku 4-chloro-3-chinolinosulfonylowego **13a** oraz chlorków 4-chloro-5- i 8-nitro-3-chinolinosulfonylowych **13b**, **13d** (otrzymane w pkt 5.16e). Kolbę umieściłam w łaźni olejowej o temp. 50 °C włączyłam mieszadło magnetyczne i ogrzewałam przez 30 minut a potem, nadal mieszając, przez 3 godziny w temp. 70-80 °C. Po ochłodzeniu mieszaninę wylałam do 20 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany produkt ekstrahowałam chlorkiem metylenu (3 x 5 ml). Ekstrakt suszyłam bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowałam pod próżnią. Otrzymałam 1, 02 g oleistego produktu. Skład mieszaniny określiłam na podstawie widm <sup>1</sup>H NMR.

Produkty rozdzielałam metodą chromatografii kolumnowej (SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu:aceton 30:1 v/v) i otrzymałam 0,13 g (18%) 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenolu **24a** (R<sub>f</sub>=0,41) o t.top. 120-122 °C, 0,42 g (88%) 4-fenoksy-5-nitro-3-chinolinosulfonianu fenolu **24b** (R<sub>f</sub>=0,44) o t.top. 177-178 °C, 0,43 g (71%) 4-fenoksy-8-nitro-3-chinolinosulfonianu fenolu **24c** (R<sub>f</sub>=0,58) o t.top. 143-144 °C. Wydajność związków **24a**, **b**, **c** obliczyłam wg zawartości chlorków chinolinosulfonylowych **13a**, **b** i **d** w wyjściowej mieszaninie (pkt. 3.4.2)

## 5.27 Reakcje 4-fenoksy-5 i 8-nitro-3-chinolinosulfonianów fenylu 24b, 24c z dimetyloaminą (schemat 126)

W autoklawie umieściłam 0,10 g (0,237 mmol) 4-fenoksy-8-nitro-3-chinolinosulfonianu fenylu **24c**, 1 ml (8 mmol) 40% roztworu dimetyloaminy i 4 ml benzenu. Ogrzewałam przez 2 godziny w temperaturze 90 °C. Roztwór ochłodziłam, warstwę benzenową przemyłam 1 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu, a następnie czterokrotnie 1 ml wody. Warstwę benzenową suszyłam bezwodnym siarczanem sodu. Benzen odparowałam na wyparce próżniowej. Otrzymałam 0,09 g 4-dimetyloamino-8-

nitro-3-chinolinosulfonianu fenylu **27f** w postaci oleju. Produkt oczyszczałam przez wymywanie heksanem na gorąco, a następnie krystalizację z etanolu. Otrzymałam 0,085 g (98%) związku **27f** o temp. top. 113-114 °C ( $R_f = 0,54$ , SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : aceton, 30:1, v/v).

Analogicznej reakcji poddałam 4-fenoksy-5-nitro-3-chinolinosulfonianu fenylu **24b** (0,10 g). Otrzymałam 0,07 g 4-dimetyloamino-5-nitro-3-chinolinosulfonianu fenylu **27e** w postaci oleju. Produkt oczyszczałam przez wymywanie heksanem na gorąco, a następnie wymrażałam z metanolu. Otrzymałam 0,05 g (57%) związku **27e** o temp. top. 54-55 °C ( $R_f = 0,39$ , SiO<sub>2</sub>, chlorek metylenu : aceton, 30:1, v/v).

## 5.28 Właściwości otrzymanych związków

W ramach pracy otrzymałam zbiór związków, który można podzielić na trzy grupy:

- związki, których tożsamość potwierdzałam wykorzystując wzorce dostępne w Katedrze Chemii Organicznej Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach\*
- nowe związki, których własności zostały opublikowane w pracach własnych [31, 83]
- nowe związki, które występują tylko w niniejszej pracy, a ich dane eksperymentalne nie były publikowane.

### 2b 1-Nitrotiochinantren [115]

Temp. top. 242-243 °C (DMF), lit. [115] temp. top. 244-245 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  [ $\delta_C$  korelacja z węglem przez pojedyncze wiązanie/ korelacje dalekiego zasięgu]: 7,71 [(dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,6 Hz, <sup>3</sup>J=7,6 Hz, **H-9**); 128,4 (C-9)/ 126,8 (C-7b), 130,2 (C-11)], 7,77 [(m, 1H, **H-3**); 135,5 (C-3) / 146,7 (C-1), 147,7 (C-4a)], 7,79 [(m, 1H, **H-10**); 130,7 (C-10) / 123,8 (C-8), 147,4 (C-11a)], 8,01 [(dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,4 Hz, <sup>4</sup>J=1,2 Hz, **H-2**); 124,8 (C-2) / 146,7 (C-1), 135,5 (C-4), 119,8 (C-14b)], 8,13 [(d, 1H, <sup>3</sup>J=8,4 Hz, **H-11**); 130,2 (C-11) / 126,8 (C-7b), 128,4 (C-9)], 8,34 [(dd, 1H, <sup>3</sup>J=8,4 Hz, <sup>4</sup>J=1,2 Hz, **H-4**); 135,5 (C-4) / 124,8 (C-2), 119,8 (C-14b)], 8,34[(dd, 1H, <sup>3</sup>J=7,6 Hz, <sup>4</sup>J=1,2 Hz, **H-8**); 123,8 (C-8) / 145,2 (C-7a), 130,7 (C-10), 147,4 (C-11a)], 8,84 [(s, 1H, **H-13**); 148,1 (C-13) / 145,2 (C-7a), 144,5 (C-14a)], 9,06 [(s, 1H, **H-6**); 150,7 (C-6) / 147,7 (C-4a), 131,1 (C-6a), 147,4 (C-11a)]; EI MS (70 eV) (m/z): 363 (M<sup>+</sup>, 100%)

### 2c 4-Nitrotiochinantren [115]

Temp. top. 282-283 °C (DMF) lit. [115] temp. top. 284-285 °C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): 7,71-7,77 (m, 2H, **H-9**, **H-10**); 7,79-7,84 (m, 1H, **H-2**); 8,06-8,08 (m, 1H, **H-3**);

8,14-8,17 (m, 1H, **H-11**); 8,37-8,39 (m, 1H, **H-8**); 8,61-8,63 (m, 1H, **H-1**); 8,91 (s, 1H, **H-13**); 9,01 (s, 1H, **H-6**)

**2d** 1,8-Dinitrotiochinantren [83]

Temp. top. 292-293 °C (rozkład) (DMF),  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,80 (dd,  $^3J = 8,5$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, **H-3**, **H-10**), 8,06 (dd,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, 1H, **H-2**, **H-9**), 8,36 (dd,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 1,3$  Hz, 1H, **H-4**, **H-11**), 8,98 (s, 1H, **H-6**, **H-13**). EI MS (70 eV), (m/z): 408 ( $\text{M}^+$ , 100%), IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{NO}_2} = 1351, 1523 \text{ cm}^{-1}$

**2e** 1,11-Dinitrotiochinantren[83]

Temp. top. 285 °C (rozkład) (DMF)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  [ $\delta_{\text{C}}$  korelacja z węglem przez pojedyncze wiązanie/ korelacje dalekiego zasięgu]: 7,78 [(m, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-3**); 128,7 (C-3) / 146,6 (C-1), 147,8 (C-4a)], 7,81 [(m, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-9**); 127,1 (C-9) / 127,6 (C-7b), 149,0 (C-11), 138,9 (C-11a)], 8,06 [(d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-10**); 124,4 (C-10) / 127,7 (C-8), 149,0 (C-11), 138,9 (C-11a)], 8,06 [(d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-2**); 125,2 (C-2) / 146,6 (C-1), 135,5 (C-4), 119,8 (C-14b)], 8,37 [(dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-4**); 135,5 (C-4) / 125,2 (C-2), 119,8 (C-14b)], 8,60 [(dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-8**); 127,7 (C-8) / 145,8 (C-7a), 124,4 (C-10), 138,9 (C-11a)], 8,94 [(s, 1H, **H-13**); 150,1 (C-13) / 145,8 (C-7a), 138,9 (C-11a), 150,1 (C-13a)], 9,06 [(s, 1H, **H-6**); 150,5 (C-6) / 147,8 (C-4a), 130,7 (C-6a), 144,1 (C-14a)]; EI MS (70 eV) (m/z): 408 ( $\text{M}^+$ , 100%); IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{NO}_2} = 1342, 1526 \text{ cm}^{-1}$

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 7,91-7,98 (m, 2H, **H-3**, **H-9**); 129,2 (C-3) / 145,6 (C-1), 146,7 (C-4a); 127,4 (C-9) / 126,4 (C-7b), 148,0 (C-11), 8,30 (m, 2H, **H-2**, **H-10**); 125,3 (C-2) / 134,9 (C-4), 118,3 (C-14b); 123,9 (C-10) / 127,3 (C-8), 137,3 (C-11a); 8,38 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1H, **H-4**); 134,9 (C-4) / 125,3 (C-2), 118,3 (C-14b), 8,62 (d,  $^3J = 8,4$  Hz, 1H, **H-8**); 127,3 (C-8) / 145,1 (C-7a), 123,9 (C-10), 137,3 (C-11a), 8,95 (s, 1H, **H-13**); 149,9 (C-13) / 145,1 (C-7a), 137,3 (C-11a), 128,7 (C-13a), 9,17 (s, 1H, **H-6**); 150,6 (C-6) / 146,7 (C-4a), 129,8 (C-6a), 141,9 (C-14a).

**3a** 4-Metoksy-3-metylotiochinolina\*

Temp. top. 28-30 °C, lit. [30] temp. top. 30-31 °C.

**3b** 4-Metoksy-6-nitro-3-metylotiochinolina [31]

Temp. top. 162-163 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,61 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 4,24 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 8,17 (d, 1H,  $^3J = 9,2$  Hz, **H-8**), 8,42 (dd, 1H,  $^3J = 9,2$  Hz,  $^4J = 2,5$  Hz, **H-7**), 9,04 (d, 1H,  $^4J = 2,5$  Hz, **H-5**), 8,96 (s, 1H, **H-2**). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{NO}_2} = 1350, 1358, 1489 1518 \text{ cm}^{-1}$ . Anal. elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 52,79; H 4,03; N 11,19; S 12,81; wyznaczona: C 52,42; H 4,14; N 11,49; S 12,82.

### 3c 4-Metoksy-8-nitro-3-metylotiochinolina [31]

Temp. top. 78-79 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,60 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 4,15 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,61 (dd, 1H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^3J=8.5$  Hz, **H-6**), 7,99 (dd, 1H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^4J=1.3$  Hz, **H-7**), 8,30 (dd, 1H,  $^3J=8.4$  Hz,  $^4J=1.3$  Hz, **H-5**), 8,95 (s, 1H, **H-2**). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{NO}_2}= 1345, 1368$  and  $1527\text{ cm}^{-1}$ . *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 52,79; H 4,03; N 11,19; S 12,81; wyznaczona: C 52,76; H 4,05; N 11,97; S 13,09.

### 3d 3-Benzylotio-4-metoksy-6-nitrochinolina [83]

Temp. top. 95-96 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,17 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 4,21 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7,19-7,25 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 8,13 (d, 1H,  $^3J=9,2$  Hz, **H-8**), 8,43 (dd, 1H,  $^3J=9,2$  Hz,  $^4J=2,5$  Hz, **H-7**), 8,83 (s, 1H, **H-2**), 9,04 (d, 1H,  $^4J=2,5$  Hz, **H-5**). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 62,56; H 4,32; N 8,58; wyznaczona: C 62,27; H 4,15; N 8,42;

### 3e 3-Benzylotio-4-metoksy-8-nitrochinolina [83]

Temp. top. 70-72 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,25 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7,21-7,45 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,59 (dd, 1H,  $^3J=7.5$  Hz,  $^3J=8.5$  Hz, **H-6**), 7,99 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,4$  Hz, **H-7**), 8,30 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,4$  Hz, **H-5**), 8,89 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 62,56; H 4,32; N 8,58; S 9,82 wyznaczona: C 62,31; H 4,27; N 8,38; S 9,65

### 4 Sulfid 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy\*

Temp. top. 127-129 °C, [85] Temp. top. lit. 130-131 °C.

### 5 Sulfid 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy\* [45]

Temp. top. 154-155 °C, [45] Temp. top. lit. 155-156 °C.

### 6a Sulfid 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy\* [32]

Temp. top. 170-173 °C, [32] Temp. top. lit. 174-176 °C.

### 6b i 6c Mieszanina sulfidów 4-metoksy-3'-metylosulfinylo-6- i 8-nitro-3,4'-dichinolinyłowych\* [32]

### 7a Sulfid 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy\* [106]

Temp. top. 189-190 °C, [106] Temp. top. lit. 194-195 °C.

### 7b i 7c Mieszanina sulfidów 4-chloro-3'-metylosulfinylo-5- i 8-nitro-3,4'-dichinolinyłowych\* [106]

### 8a 4-Chloro-3-metylotiochinolina\*

Temp. top. 101-103 °C, [113] Temp. top. lit. 104-105 °C.

**8b** 4-Chloro-3-metylotio-5-nitrochinolina [31]

Temp. top. 148-150 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,71 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7,69 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,3$  Hz, **H-7**), 7,76 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-6**), 8,26 (dd, 1H,  $^3J=8,3$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-8**), 8,82 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ , C 47,16, H 7,22, N 11,00, S 12,59; wyznaczona: C 46,95; H 2,81; N 10,87; S 12,39.

**8c** 4-Chloro-3-metylotio-6-nitrochinolina [31]

Temp. top. 164-166 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,73 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7,75 (d, 1H,  $^3J=9,2$  Hz, **H-8**), 8,43 (dd, 1H,  $^3J=9,2$  Hz,  $^4J=2,5$  Hz, **H-7**), 8,96 (s, 1H, **H-2**), 9,11 (d, 1H,  $^4J=2,5$  Hz, **H-5**), *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ , C 47,16, H 7,22, N 11,00, S 12,59; wyznaczona: C 47,01; H 2,59; N 10,85; S 12,37.

**8d** 4-Chloro-3-metylotio-8-nitrochinolina [31]

Temp. top. 142-144 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,70 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7,70 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,5$  Hz, **H-6**), 7,99 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-7**), 8,39 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-5**), 8,89 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ , C 47,16, H 7,22, N 11,00, S 12,59; wyznaczona: C 46,98; H 2,67; N 10,91; S 12,40

**8e** 3-Benzylotio-4-chloro-5-nitrochinolina [83]

Temp. top. 162-164 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,35 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7,26-7,28 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,30-7,33 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,36-7,39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,69 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,3$  Hz, **H-7**), 7,75 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-6**), 8,22 (d, 1H,  $^3J=8,3$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-8**), 8,80 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ ; C 58,09; H 3,35; N 8,47; S 9,69; wyznaczona: C 57,68; H 3,39; N 8,38; S 9,55.

**8f** 3-Benzylotio-4-chloro-6-nitrochinolina [83]

Temp. top. 179-181 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,35 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7,24-7,39 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 8,19 (d, 1H,  $^3J=9,2$  Hz, **H-8**), 8,45 (dd, 1H,  $^3J=9,2$  Hz,  $^4J=2,4$  Hz, **H-7**), 8,87 (s, 1H, **H-2**), 9,13 (d, 1H,  $^4J=2,4$  Hz, **H-5**), *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ ; C 58,10; H 3,35; N 8,47; wyznaczona: C 57,99; H 3,53; N 8,69

**8g** 3-Benzylotio-4-chloro-8-nitrochinolina [83]

Temp. top. 168-171 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4,35 (s, 2H,  $\text{SCH}_2$ ), 7,26-7,43 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,69 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,6$  Hz, **H-6**), 7,99 (d, 1H,  $^3J=7,5$  Hz, **H-7**), 8,40 (d, 1H,  $^3J=8,6$  Hz, **H-5**), 8,87 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClS}$ ; C 58,10; H 3,35; N 8,47; wyznaczona: C 57,29; H 3,60; N 8,61.



**9a** 4-Fenoksy-3-metylotiochinolina [31]

Temp. top. 139-140 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,54 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,83-6,87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,06-7,11 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,28-7,33 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,50-7,55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,70-7,76 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,90-7,94 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,22-8,25 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,93 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). EI MS (70 eV) ( $m/z$ ): 267 ( $\text{M}^+$ , 100). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NOS}$ : C 71,88; H 4,90; N 5,24; S 11,99; wyznaczona: C 71,72; H 5,04; N 5,11; S 11,64.

**9b** 4-(2-Metylofenoksy)-3-metylotiochinolina

Temp. top. 93-94 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,50 (s, 3H, C- $\text{CH}_3$ ), 2,56 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,18-6,22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 6,29-6,99 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,29-7,23 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,46-7,50 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,66-7,70 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,83-7,85 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,11-8,13 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,92 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NOS}$ : C 72,57; H 5,37; N 4,98; wyznaczona: C 72,31; H 5,27; N 5,16.

**9c** 4-(2,6-Dimetylofenoksy)-3-metylotiochinolina

Temp. top. 158-160 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,10 (s, 6H, C- $\text{CH}_3$ ), 2,57 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 7,05 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,53-7,58 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,65-7,70 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,05-8,10 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,83 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NOS}$ : C 73,19; H 5,80; N 4,47; wyznaczona: C 72,95; H 5,73; N 4,18.

**9d** 4-(2-Fluorofenoksy)-3-metylotiochinolina

Temp. top. 100-102 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,53 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,44-6,48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 6,89-6,94 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,02-7,03 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,21-7,24 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,50-7,55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,69-7,73 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,93-7,96 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,12-8,14 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,93 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{FNOS}$ : C 67,35; H 4,24; N 4,91; wyznaczona: C 67,11; H 4,15; N 4,69.

**9e** 4-(1-Naftoksy)-3-metylotiochinolina

Temp. top. 123-125 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,52 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,27-6,29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,16-7,20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,41-7,45 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,54-7,56 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,60-7,70 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,83-7,85 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,90-7,92 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,14-8,16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,59-8,61 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,97 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ : C 75,68; H 4,76; N 4,41; wyznaczona: C 75,41; H 4,68; N 4,32.

**9g** 4-Fenoksy-3-metylotio-5-nitrochinolina [31]

Temp. top. 139-141 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,51 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,79-6,81 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,09-7,13 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,28-7,32 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,63 (dd, 1H,

$^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-6**), 7,71 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^3J=8,5$  Hz, **H-7**), 8,28 (dd, 1H,  $^3J=8,4$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-8**), 8,96 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ , C 61,53; H 3,87; N 8,97; S 10,26; wyznaczona: C 61,52; H 3,71; N 8,66; S 12,09.

**9h** 4-Fenoksy-3-metylotio-6-nitrochinolina [31]

Temp. top. 167-169 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,57 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6,85-6,88 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,11-7,15 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,31-7,35 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 8,25 (d, 1H,  $^3J=9,2$  Hz, **H-8**), 8,42 (dd, 1H,  $^3J=9,2$  Hz,  $^4J=2,5$  Hz, **H-7**), 8,85 (d, 1H,  $^4J=2,5$  Hz, **H-5**), 9,05 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ , C 61,53; H 3,87; N 8,97; S 10,26; wyznaczona: C 61,45; H 3,72; N 8,76; S 10,10.

**9i** 4-Fenoksy-3-metylotio-8-nitrochinolina [31]

Temp. top. 93-94 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,57 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6,82-6,84 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,09-7,12 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,29-7,34 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,54 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,5$  Hz, **H-6**), 7,98 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz, **H-7**), 8,10 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz, **H-5**), 9,04 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ , C 61,53; H 3,87; N 8,97; S 10,26; wyznaczona: C 61,33; H 3,80; N 8,78; S 9,97.

**9j** 4-(2-Metylofenoksy)-3-metylotio-5-nitrochinolina

Temp. top. 126-129 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,41 (s, 3H,  $C-CH_3$ ), 2,48 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6,25-6,28 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 6,99-7,01 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,25-7,27 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,62 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-6**), 7,71 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^3J=8,4$  Hz, **H-7**), 8,27 (dd, 1H,  $^3J=8,4$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-8**), 8,95 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) ( $m/z$ ): 326 ( $M^+$  100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{17}H_{14}N_2O_3S$ : C 62,56; H 4,32; N 8,58; wyznaczona: C 62,21; H 4,09; N 8,50.

**9k** 4-(2-Metylofenoksy)-3-metylotio-8-nitrochinolina

Temp. top. 94-96 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,54 (s, 3H,  $CH_3$ ), 2,55 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6,17-6,19 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 6,98-7,03 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,31-7,33 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,54 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^3J=8,5$  Hz, **H-6**), 7,98 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-7**), 8,06 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,3$  Hz, **H-5**), 9,03 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{17}H_{14}N_2O_3S$ : C 62,56; H 4,32; N 8,58; wyznaczona: C 62,18; H 4,09; N 8,53.

**9l** 4-(2,6-Dimetylofenoksy)-3-metylotio-5-nitrochinolina

Temp. top. 138-140 °C (eter).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,07 (s, 6H, 2 x  $C-CH_3$ ), 2,33 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6,99-7,04 (m, 3H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,60 (d, 1H,  $^3J=7,3$  Hz, **H-6**), 7,72 (dd, 1H,

$^3J=7,3$  Hz,  $^3J=8,4$  Hz, **H-7**), 8,21 (d, 1H,  $^3J=8,4$  Hz, **H-8**), 8,77 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 340 ( $M^+$  100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{18}H_{16}N_2O_3S$ : C 63,51; H 4,74; N 8,23; wyznaczona: C 63,3; H 4,74; N 8,13.

**9l 4-(2,6-Dimetylofenoksy)-3-metylotio-8-nitrochinolina**

Temp. top. 123-125 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,10 (s, 6H, 2 x C- $CH_3$ ), 2,39 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 7,03-7,11 (m, 3H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,55 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^3J=8,5$  Hz, **H-6**), 7,98 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-7**), 8,36 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,1$  Hz, **H-5**), 8,86 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 340 ( $M^+$  100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{18}H_{16}N_2O_3S$ : C 63,51; H 4,74; N 8,23; wyznaczona: C 63,33; H 4,53; N 8,08.

**9m 4-(2,6-Dimetylofenoksy)-3-benzylotio-8-nitrochinolina [83]**

Temp. top. 99-101 °C (eter).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,06 (s, 6H, 2 x C- $CH_3$ ), 3,89 (s, 2H,  $SCH_2$ ), 7,08-7,13 (m, 5H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,22-7,26 (m, 3H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,56 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^3J=7,5$  Hz, **H-6**), 7,99 (dd, 1H,  $^3J=7,5$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz, **H-7**), 8,40 (dd, 1H,  $^3J=8,5$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz, **H-5**), 8,80 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{24}H_{20}N_2O_3S$ : C 69,12; H 4,84; N 6,73 S 7,70; wyznaczona: C 68,93; H 4,77; N 6,48; S 7,45.

**11a 4-Fenoksy-3-metylosulfinylochinolina [31]**

Temp. top. 111-113 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6,87-6,89 (m, 2H, **H<sub>orto-fenyl</sub>**), 7,11-7,15 (m, 1H, **H<sub>para-fenyl</sub>**), 7,31-7,35 (m, 2H, **H<sub>meta-fenyl</sub>**), 7,51-7,55 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,80-7,84 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,84-7,86 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,24-8,26 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 9,41 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 283 ( $M^+$  100%). IR (KBr tabletka):  $\nu_{SO}=1060$   $cm^{-1}$ . *Anal.* elementarna wyliczona dla  $C_{16}H_{13}NO_2S$ : C 67,84; H 4,59; N 4,95; S 11,30, wyznaczona: C 67,72; H 5,04; N 5,01; S 11,02.

**11b 4-(2-Metylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina**

Temp. top. 91-93 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,51 (s, 3H, C- $CH_3$ ), 2,89 (s, 3H,  $S(O)CH_3$ ), 6,32-6,34 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 6,98-7,06 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,31-7,33 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,50-7,54 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,78-7,84 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,23-8,25 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 9,40 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $C_{17}H_{15}NO_2S$ : C 68,66; H 5,08; N 4,71; wyznaczona: C 68,41; H 4,98; N 4,32.

**11c 4-(2,6-Dimetylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina**

Temp. top. 58-62 °C (eter-heksan).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2,08 (s, 3H, C- $CH_3$ ), 2,22 (s, 3H, C- $CH_3$ ), 2,58 (s, 3H, S- $CH_3$ ), 7,09-7,18 (m, 3H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,52-7,56 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,79-7,83 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,06-8,09 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,16-8,18 (m, 1H,

**H<sub>arom.</sub>**), 9,31 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 311 ( $M^+$ , 30,6%), 246 (100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>S: C 69,43; H 5,50; N 4,50; wyznaczona: C 69,34; H 5,47; N 4,47.

**11d 4-(2-Fluorofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina**

Temp. top. 81-84 °C (eter). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2,92 (s, 3H, S(O)CH<sub>3</sub>); 6,65-6,67 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 6,97-7,01 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,08-7,14 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,23-7,28 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,56-7,60 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,82-7,86 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,91-7,93 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,25-8,27 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 9,40 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>2</sub>S: C 63,77; H 4,01; N 4,65; wyznaczona: C 63,44; H 3,93; N 4,47.

**11e 4-(2-Etylo-6-metylofenoksy)-3-metylosulfinylochinolina**

Temp. top. 82-85 °C (eter-heksan). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 1,16-1,26 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 2,03 (m, 1,5 H, C-CH<sub>3</sub>)\*, 2,16 (s, 1,5 H, C-CH<sub>3</sub>)\*, 2,55 (s, 1,5 H, S-CH<sub>3</sub>)\*, 2,61 (s, 1,5 H, S-CH<sub>3</sub>)\*, 2,39-2,71 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,08-7,24 (m, 3H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,49-7,56 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,78-7,83 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,02-8,04 (m, 0,5 H, **H<sub>arom.</sub>**)\*, 8,09-8,11 (m, 0,5 H, **H<sub>arom.</sub>**)\*, 8,16-8,18 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 9,31 i 9,315 (s, 2 x 0,5 H, **H-2**)\*. EI MS (70 eV) (m/z): 325 ( $M^+$ , 21,5%), 260 (100%). IR (KBr tabletka) ν<sub>SO</sub>= 1035 cm<sup>-1</sup>.

\* Pochodzenie tych sygnałów może być skutkiem obecności dwóch stereoizomerów ze względu na chiralny atom siarki.

**12f 7-Tlenek 4,8-dinitrotiochinantrenu [83]**

Temp. top. 295-296 °C (DMSO). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 8,10 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>3</sup>J=7,8 Hz, 2H, **H-3**, **H-9**), 8,56-8,59 (m, 2H, **H-1**, **H-10**), 8,62 (d, <sup>3</sup>J = 8,8 Hz, 1H, **H-2**), 8,84 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H, **H-11**), 9,53 (s, 1H, **H-6**), 9,76 (s, 1H, **H-13**). EI MS (70 eV), (m/z): 424 ( $M^+$  15 %) 300 (100%). IR (KBr tabletka) ν<sub>SO</sub>=1059, ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>=1347, 1525 cm<sup>-1</sup>. *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>: C 50,94; H 1,90; N 13,20; wyznaczona: C 50,72; H 1,90; N 12,94.

**12g 7-Tlenek 1,8-dinitrotiochinantrenu [83]**

Temp. top. 245-246 °C (DMF). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 7,88-7,95 (m, 2H, **H-3**, **H-10**), 8,23 (dd, <sup>3</sup>J = 7,6 Hz, <sup>4</sup>J = 1,2 Hz, 1H, **H-2**), 8,37 (d, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, 1H, **H-9**), 8,50 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J=0,8 Hz, 1H, **H-4**), 8,53 (dd, <sup>3</sup>J = 8,0 Hz, <sup>4</sup>J=0,8 Hz, 1H, **H-11**), 9,32 (s, 1H, **H-13**) 9,50 (s, 1H, **H-6**). EI MS (70 eV) (m/z): 424 ( $M^+$ , 12 %), 300 (100%). IR (KBr tabletka) ν<sub>SO</sub>= 1068, ν<sub>NO<sub>2</sub></sub>=1328, 1526 cm<sup>-1</sup>. *Anal.* elementarna wyliczona

dla:  $C_{18}H_8N_4O_5S_2$ : C 50,94; H 1,90; N 13,20; wyznaczona: C 50,74; H 1,79; N 12,95.

**12b** 7-Tlenek 1,11-dinitrotiochinantrenu [83]

Temp. top. 275-276 °C (DMF).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7.84 (dd,  $^3J = 8,3$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, **H-3**), 7.93 (dd,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^3J = 8,6$  Hz, 1H, **H-9**), 8.11 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, **H-2**), 8.26 (d,  $^3J = 7,6$  Hz, 1H, **H-10**), 8.52 (d,  $^3J = 8,3$  Hz, 1H, **H-4**), 9.11 (s, 1H, **H-13**) 9.53 (s, 1H, **H-6**), 9.72 (d,  $^3J = 8,6$  Hz, 1H, **H-8**). EI MS (70 eV), (m/z): 424 ( $M^+$  3 %) 376 (100%). IR (KBr tabletka)  $\nu_{SO} = 1085$ ,  $\nu_{NO_2} = 1347$ ,  $1528\text{ cm}^{-1}$ . Anal. elementarna wyliczona dla:  $C_{18}H_8N_4O_5S_2$ : C 50,94; H 1,90; N 13,20; wyznaczona: C 50,76; H 1,79; N 12,95.

**12i** 7,7-Ditlenek 8-nitrotiochinantrenu [83]

Temp. top. 269-270 °C (etanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$  [ $\delta_C$  korelacja z węglem przez pojedyncze wiązanie/ korelacje dalekiego zasięgu]: 7.84 [(dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-2**); 129,0 (C-2) / 131,0 (C-4), 124,0 (C-14b)], 7.93 [(dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-3**); 133,4 (C-3) / 123,8 (C-1), 147,1 (C-4a)], 7.98 [(dd, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-10**); 129,6 (C-10) / 128,5 (C-8), 148,1 (C-11a)], 8.25 [(d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz, **H-4**); 131,0 (C-4) / 129,0 (C-2), 124,0 (C-14b)], 8.37 [(d, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz, **H-1**); 123,8 (C-1) / 133,4 (C-3), 147,1 (C-4a), 145,1 (C-14a)], 8.41 [(d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-11**); 127,0 (C-11) / 136,1 (C-9)], 8.45 [(d, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-9**); 136,1 (C-9) / 114,3 (C-7b), 127,0 (C-11)], 9.35 [(s, 1H, **H-13**); 151,1 (C-13) / 139,3 (C-7a), 114,3 (C-7b), 148,1 (C-11a), 132,9 (C-13a)], 9.40 [(s, 1H, **H-6**); 144,1 (C-6) / 147,1 (C-4a), 126,3 (C-6a), 145,1 (C-14a) 124,0 (C-14b)], EI MS (70 eV) (m/z): 395 ( $M^+$ , 100 %). IR (KBr tabletka)  $\nu_{SO} = 1023$ -1151,  $\nu_{NO_2} = 1314$ -1353,  $1532$ -1554  $\text{cm}^{-1}$ .

**13a** Chlorek 4-chloro-3-chinolinosulfonylowy\*

Temp. top. 126-127 °C, [108] lit. temp. top. 129-130 °C

**13b** Chlorek 4-chloro-5-nitro-3-chinolinosulfonylowy [83]

Temp. top 126-128 °C (eter).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 7.96 (dd, 1H,  $^3J = 7,6$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz **H-6**), 8.04 (dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^3J = 7,6$  Hz, **H-7**), 8.44 (dd, 1H,  $^3J = 8,4$  Hz,  $^4J = 1,2$  Hz, **H-8**), 9.52 (s, 1H, **H-2**), Anal. elementarna wyliczona dla:  $C_9H_4Cl_2N_2O_4S$ : C 35,20; H 1,31; N 9,12 S 10,44; wyznaczona: C 34,98; H 1,34; N 9,01; S 10,22.

**13c** Chlorek 4-chloro-6-nitro-3-chinolinosulfonylowy [83]

Temp. top. 112-114 °C (eter).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8,43 (d, 1H,  $^3J=9,2$  Hz, **H-8**), 8,75 (dd, 1H,  $^3J=9,2$  Hz,  $^4J=2,4$  Hz, **H-7**), 9,42 (d, 1H,  $^4J=2,4$  Hz, **H-5**), 9,57 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C 35,20; H 1,31; N 9,12 S 10,44; wyznaczona: C 35,01; H 1,25; N 8,98; S 10,21.

**13d** Chlorek 4-chloro-8-nitro-3-chinolinosulfonylowy [83]

Temp. top. 134-136 °C (eter).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,95 (dd, 1H,  $^3J=7,4$  Hz,  $^3J=8,6$  Hz, **H-6**), 8,29 (d, 1H,  $^3J=7,4$  Hz, **H-7**), 8,75 (d, 1H,  $^3J=8,6$  Hz, **H-5**), 9,54 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ : C 35,20; H 1,31; N 9,12 S 10,44; wyznaczona: C 34,96; H 1,23; N 8,97 S 10,27.

**14a** Sulfid 3'-metylotio-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinylowy\*

Temp. top. 273-275 °C, lit. [85] temp. top. 278-280 °C.

**14b** Sulfid 3'-metylosulfinylo-1,4-dihydro-4-okso-3,4'-dichinolinylowy\*

Temp. top. 261-263 °C, lit. [32] temp. top. 263-264 °C.

**15a** Sulfid 4-fenoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowy [31]

mp 134-135 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,58 (s, 3H, **CH<sub>3</sub>**), 6,70-6,73 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,02-7,06 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,19-7,24 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,42-7,51 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,60-7,67 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,79-7,82 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,03-8,06 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,27-8,29 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,43 (s, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,73 (s, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), EI MS (70 eV) (m/z): 426 (69%,  $\text{M}^+$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C 70,40; H 4,25; N 6,57; S 15,03; wyznaczona: C 70,25; H 4,20; N 6,67; S 14,93.

**15b** Sulfid 4-(2-metylofenoksy)-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowy

Temp. top. 154-156 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,36 (s, 3H, **C-CH<sub>3</sub>**), 2,58 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 6,25-6,27 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 6,95-6,97 (m, 2H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,20-7,22 (m, 1H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,43-7,48 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,59-7,68 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,77-7,79 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,03-8,05 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,23-8,25 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,42 (s, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,74 (s, 1H, **H<sub>arom.</sub>**). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C 70,88; H 4,58; N 6,36, wyznaczona : C 70,49; H 4,46; N 6,15.

**15c** Sulfid 4-(2,6-dimetylofenoksy)-3'-metylotio-3,4'-dichinolinylowy

Temp. top. 151-153 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,22 (s, 6H, **C-CH<sub>3</sub>**), 2,55 (s, 3H, **S-CH<sub>3</sub>**), 7,09-7,10 (m, 3H, **H<sub>fenyl</sub>**), 7,45-7,51 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,60-7,65 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 7,93-7,95 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,06-8,08 (m, 2H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,24-8,26 (m, 1H, **H<sub>arom.</sub>**), 8,77 (s, 1H, **H<sub>arom.</sub>**). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C 71,33; H 4,88; N 6,16; wyznaczona: C 71,01; H 4,98; N 6,11.

**15d** Sulfid 4-(2-fluorofenoksy)-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy

Temp. top. 125-126 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,60 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,44-6,48 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 6,86-6,90 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 6,99-7,00 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,11-7,16 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,47-7,52 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,60-7,70 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,85-7,87 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,02-8,04 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,28-8,30 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,42 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,75 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{OS}_2$ : C 67,55; H 3,85; N 6,30; wyznaczona: C 67,61; H 4,78; N 6,32.

**15e** Sulfid 4-(1-naftoksy)-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowy

Temp. top. 148-150 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,48 (s, 3H, S- $\text{CH}_3$ ), 6,21-6,22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,10-7,14 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,31-7,40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,46-7,59 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,64-7,68 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,69-7,75 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,83-7,85 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,91-7,96 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,07-8,09 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,18-8,20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,25-8,27 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,61 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,62 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{29}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{OS}_2$ : C 73,08; H 4,23; N 5,88; wyznaczona: C 72,81; H 4,08; N 5,63.

**16** Disulfid 3,3'-bis-(4-fenoksychinolinyłowy)

Temp. top. 130-132 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,62-6,64 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 6,92-6,96 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,08-7,12 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,45-7,49 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,71-7,75 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,82-7,84 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,11-8,13 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,10 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ).

**17a** Sulfid 4-fenoksy-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy\*

Temp. top. 207-209 °C (etanol). [116] lit. temp. top. 212-213 °C

**17d** Sulfid 4-(4-nitrofenoksy)-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowy

Temp. top. 104-106 °C<sub>rozkład</sub> (benzen/heksan).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2,87 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6,66-6,67 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,49-7,53 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,56-7,60 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,63-7,65 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,74-7,78 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,80-7,84 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,07-8,09 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,12-8,14 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,17-8,25 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,64 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,38 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ),

**21b** 3-Metylotio-5-nitro-4(1*H*)-chinolon [31]

Temp. top. 300 °C<sub>rozkład</sub> (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 2,33 (s, 3H, S $\text{CH}_3$ ), 7,54 (dd, 1H,  $^3J=7,1$  Hz,  $^3J=0,9$  Hz, H-6), 7,75 (dd, 1H,  $^3J=7,1$  Hz,  $^3J=8,4$  Hz, H-7), 7,79 (dd, 1H,  $^3J=8,4$  Hz,  $^4J=0,9$  Hz, H-8), 8,04 (s, 1H, H-2), 12,5 (poszerzony, 1H, N-H). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ , C 50,84; H 3,41; N 11,86; S 13,57; wyznaczona: C 50,75; H 3,2; N 11,80; S 13,35.

**21c 3-Metylotio-6-nitro-4(1*H*)-chinolon [31]**

Temp. top. 300 °C<sub>rozkład</sub> (etanol). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 2,37 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7,75 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=9,2 Hz, **H**-8), 8,01 (s, 1H, **H**-2), 8,39 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=9,2 Hz, <sup>4</sup>*J*=2,6 Hz, **H**-7), 8,85 (d, 1H, <sup>4</sup>*J*=2,6 Hz, **H**-5), 12,59 (poszerzony, 1H, N-**H**). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C 50,84; H 3,41; N 11,86; S 13,57; wyznaczona: C 50,69; H 3,34; N 11,79; S 13,29.

**21d 3-Metylotio-8-nitro-4(1*H*)-chinolon [31]**

Temp. top. 230-235 °C<sub>rozkład</sub> (etanol). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>), δ: 2,35 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7,54 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,0 Hz, <sup>3</sup>*J*=8,0 Hz, **H**-6), 7,89 (d, 1H, *J*=6,1 Hz, **H**-2), 8,59 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,0 Hz, **H**-5 lub **H**-7), 8,67 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,0 Hz, **H**-5 lub **H**-7), 12,08 (poszerzony, 1H, N-**H**). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S, C 50,84; H 3,41; N 11,86; S 13,57; wyznaczona: C 50,68; H 3,21; N 11,71; S 13,37.

**22a 4-Dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)chinolina\***

Temp. top. 49-51 °C (heksan). [108] Lit. temp. top. 45-48 °C.

**22b 4-Dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-5-nitrochinolina [83]**

Temp. top. 135-137 °C (etanol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2,92 (s, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,03 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,73 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=7,6 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz, **H**-6), 7,83 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=7,6 Hz, <sup>3</sup>*J*=8,4 Hz, **H**-7), 8,23 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,4 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz, **H**-8), 9,03 (s, 1H, **H**-2). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C 48,14; H 4,97; N 17,27; S 9,42; wyznaczona: C 48,18; H 4,95; N 17,17; S 9,21.

**22c 4-Dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-6-nitrochinolina [83]**

Temp. top. 154-156 °C (etanol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 3,00 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,37 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 8,17 (d, 1H, <sup>3</sup>*J*=9,2 Hz, **H**-8), 8,49 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=9,2 Hz, <sup>4</sup>*J*=2,4 Hz, **H**-7), 9,01 (s, 1H, **H**-2), 9,09 (d, 1H, <sup>4</sup>*J*=2,4 Hz, **H**-5). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C 48,14; H 4,97; N 17,27; S 9,42; wyznaczona: C 47,96; H 4,95; N 16,90; S 9,27.

**22d 4-Dimetyloamino-3-(*N,N*-dimetylosulfamoilo)-8-nitrochinolina [83]**

Temp. top. 160-161 °C (etanol).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 3,02 (s, 6H, SO<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,30 (s, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 7,61 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,4 Hz, <sup>3</sup>*J*=7,6 Hz, **H**-6), 8,02 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=7,6 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz, **H**-7), 8,32 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*=8,4 Hz, <sup>4</sup>*J*=1,2 Hz, **H**-5), 8,97 (s, 1H, **H**-2). *Anal.* elementarna wyliczona dla: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S: C 48,14; H 4,97; N 17,27; S 9,42; wyznaczona: C 47,86; H 4,90; N 16,95; S 9,30.

**24a 4-Fenoksy-3-chinolinosulfonian fenylu**



Temp. top. 69-70 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,85-6,87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,08-7,13 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,24-7,32 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,51-7,55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,85-7,90 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,20-8,22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,27 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). EI MS (70 eV) (m/z): 377 ( $\text{M}^+$ , 11%), 284 (100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{NO}_4\text{S}$ , C 66,83; H 4,00; N 3,71; S 8,50; wyznaczona: C 66,25; H 3,82; N 3,77; S 8,56.

#### 24b 4-Fenoksy-5-nitro-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 177-178 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,63-6,65 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,08-7,16 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,23-7,35 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,80 (d, 1H,  $^3J=7,2$  Hz,  $\text{H-6}$ ), 7,94 (dd, 1H,  $^3J=8,0$  Hz,  $^3J=7,2$  Hz,  $\text{H-7}$ ), 8,42 (d, 1H,  $^3J=8,0$  Hz,  $\text{H-8}$ ), 9,38 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). EI MS (70 eV) (m/z): 422 ( $\text{M}^+$ , 10%). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{O-SO}_2}=1230-1135$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2}=1356-1375$   $\text{cm}^{-1}$ .

#### 24c 4-Fenoksy-8-nitro-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 143-144 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,85-6,87 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,10-7,17 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,27-7,35 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,61 (dd, 1H,  $^3J=7,6$  Hz,  $^3J=8,8$  Hz,  $\text{H-6}$ ), 8,10 (d, 1H,  $^3J=8,8$ ,  $\text{H-5}$ ), 8,14 (d, 1H,  $^3J=7,6$ ,  $\text{H-7}$ ), 9,39 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). MS (70 eV) (m/z): 422 ( $\text{M}^+$ , 8%). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{O-SO}_2}=1205-1120$   $\text{cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2}=1341-1382$   $\text{cm}^{-1}$ .

#### 25 4-Chloro-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 95-97 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,14-7,15 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,22-7,31 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,80-7,84 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,95-7,99 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,18-8,20 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,49-8,51 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 9,18 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ). EI MS (70 eV) (m/z): 319 ( $\text{M}^+$ , 21,6%), 162 (100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{NO}_3\text{SCl}$ : C 56,34; H 3,15; N 4,38; S 10,03; wyznaczona: C 56,74; H 3,11; N 4,14; S 9,52.

#### 26 4(1H)-chinolono-3-sulfonian fenylu

Temp. top. 240-242 °C (etanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7,16-7,19 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,25-7,29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,35-7,39 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,51-7,55 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,78-7,83 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7,68-7,70 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,22-8,25 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 8,48 (s, 1H,  $\text{H-2}$ ), 12,76. (s, 1H,  $\text{N-H}$ ). EI MS (70 eV) (m/z): 301 ( $\text{M}^+$ , 57,6%), 94 (100%). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{S}$  C 59,79; H 3,68; N 4,65; S 10,64; wyznaczona: C 59,78; H 3,67; N 4,51; S 11,81

#### 27a 4-Dimetyloamino-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 66-68 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,39 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 7,17-7,20 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,26-7,29 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,32-7,36 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{fenyl}}$ ), 7,57-7,61 (m,

1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,77-7,82 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,06-8,08 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,16-8,19 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,95 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 328 ( $M^+$ , 9,47%), 235 (100%).

**27b** 4-Amino-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 170-172 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,45 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,03-7,06 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,23-7,29 (m, 3H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,56-7,60 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,78-7,83 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,84-7,86 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,99-8,01 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,66 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 300 ( $M^+$ , 76,0%), 143 (100%).

**27c** 4-Metyloamino-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 80-81 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,43 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7,00-7,04 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,12 (s, 1H,  $\text{NH}$ ), 7,21-7,29 (m, 3H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,45-7,50 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,73-7,77 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,97-7,99 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,29-8,31 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,64 (s, 1H, **H-2**). *Anal.* elementarna wyliczona dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ : C 61,33; H 4,18; N 8,94; S 10,23; wyznaczona: C 61,42; H 4,31; N 8,98; S 10,51

**27d** 4-Anilino-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 119-120 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 6,90-6,92 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,03-7,05 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,14-30 (m, 7H, 6 $H_{\text{fenyl}}$  i 1 $H_{\text{arom.}}$ ), 7,64-7,66 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 7,69-7,72 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,00-8,03 (m, 1H,  $H_{\text{arom.}}$ ), 8,43 (s, H,  $\text{NH}$ ), 8,91 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 376 ( $M^+$ , 100%).

**27e** 4-Dimetyloamino-5-nitro-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 54-55 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,03 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 7,17-7,15 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,26-7,38 (m, 3H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,78 (d, 1H,  $^3J=7,2$  Hz **H-6**), 7,85 (dd, 1H,  $^3J=8,0$  Hz,  $^3J=7,2$  Hz **H-7**), 8,23 (d, 1H,  $^3J=8,0$  Hz, **H-8**), 9,06 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 373 ( $M^+$ , 9%). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{O-SO}_2}= 1142-1186 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{SO}_2, \text{NO}_2}= 1360, 1397 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2}= 1510-1559 \text{ cm}^{-1}$ .

**27f** 4-Dimetyloamino-8-nitro-3-chinolinosulfonian fenylu

Temp. top. 66-68 °C (heksan)  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3,44 (s, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 7,17-7,19 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,28-7,32 (m, 1H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,35-7,39 (m, 2H,  $H_{\text{fenyl}}$ ), 7,64 (dd, 1H,  $^3J=8,8$  Hz,  $^3J=7,2$  Hz, **H-6**), 8,04 (dd, 1H,  $^3J=7,2$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz **H-7**), 8,36 (dd, 1H,  $^3J=8,8$  Hz,  $^4J=1,2$  Hz **H-5**), 9,02 (s, 1H, **H-2**). EI MS (70 eV) (m/z): 373 ( $M^+$ , 8%). IR (KBr tabletka)  $\nu_{\text{O-SO}_2}= 1142-1189 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{SO}_2, \text{NO}_2}= 1363-1405 \text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_{\text{NO}_2}= 1524-1573 \text{ cm}^{-1}$ .

## 5.29 Stosowane metody analityczne

Temperatury topnienia mierzyłam w aparacie elektrycznym. Temperatur topnienia nie korygowałam.

Chromatografię cienkowarstwową wykonywałam na foliach plastikowych i aluminiowych firmy Merck pokrytych silikazem 60 F<sub>254</sub> (produkt nr 5735 i 5554) oraz płytek na foliach aluminiowych firmy Fluka pokrytych tlenkiem glinu (produkt nr 06408).

Jako eluenty stosowałam następujące układy:

- chloroform : etanol, 60-19 : 1, v/v;
- chlorek metylenu
- chlorek metylenu : etanol, 19 : 1, v/v.
- chlorek metylenu : aceton, 30 : 1, v/v
- heksan : aceton, 2 : 1, v/v
- chlorek metylenu : heksan : aceton, 60 : 4 : 1, v/v
- eter:octan butylu, 6 : 1 v/v

Chromatografię kolumnową wykonywałam stosując jako wypełnienie silica żel 100, (70-230 mesh) firmy Merck. Jako eluentów używałam eluentów podanych wyżej.

Widma <sup>1</sup>H NMR zostały zarejestrowane na spektrometrze Bruker AVANCE 400 przy częstotliwości 400 MHz. Próbki rozpuszczano w CDCl<sub>3</sub> i DMSO-d<sub>6</sub> używając tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca wewnętrznego. Widma dwuwymiarowe COSY, HSQC, HMBC zostały wykonane przy zastosowaniu standartowych programów firmu Bruker.

Widma IR zostały wykonane na aparacie Infinity AR60 - ATI Mattson oraz Magma – IR 500 (Nicolet) w tabletce z KBr.

Widma EI MS zostały zarejestrowane na spektrometrze Finnigan MAT 95 przy 70 eV.

Dane dyfrakcyjne dla kryształu zostały zebrane za pomocą czterokołowego dyfraktometru Xcalibur (Oxford Diffraction) wyposażonego w dwuwymiarowy, wysokorozdzielczy detektor tj. kamerę CCD Sapphire3. Do rozwiązania struktury krystalograficznej używano programu krystalograficznego SHELXS-97.

Analiza rentgenostrukturalna kryształu 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h** została wykonana przez zespół prof. Joachima Kusza w Zakładzie Fizyki Kryształów

Uniwersytetu Śląskiego. Dane krystalograficzne związku **12h** znajdują się w Cambridge Crystallographic Data Centre oznaczone numerem 849692.

Tabela 15

Parametry dotyczące struktury kryształu 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu **12h**

Wzór sumaryczny	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
Masa cząsteczkowa	424,40
Układ krystalograficzny/grupa przestrzenna	Jednoskośny/ <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	15,2324(1)
<i>b</i> /Å	7,5651(1)
<i>c</i> /Å	14,4198(1)
$\alpha$ /°	90,00
$\beta$ /°	99,981(1)
$\gamma$ /°	90,00
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1636,51(3)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> <sub>oblicz</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1,723
$\mu$ (mm <sup>-1</sup> )	0,371
Wielkość kryształu	0,18x0,34x0,42
Kolor/kształt	Biały/wielościenny
Temp (K)	100(1)
Zakres Theta dla zebranych danych	2,95-25,06
Zebrane refleksy	16,285
Niezależne refleksy	2893
Dane /ograniczenia/parametry	2893/271/0
Wskaźnik dopasowania do <i>F</i> <sup>2</sup>	1,083
Końcowe wskaźniki <i>R</i> [ <i>I</i> >2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0,0285
Wskaźniki <i>R</i> (wszystkie dane)	0,0305
Największa różnica pik/dziura	0,952/-0,272

Prognozowanie aktywności biologicznej otrzymanych związków wykonywałam przy użyciu programu PASS [131].

Obliczenia dotyczące struktur adduktów przy węglach C4 i C4' w cząsteczkach sulfidów **7b** i **7c** zostały wykonane w programie Gaussian 09 zainstalowanym w Akademickim Centrum Komputerowym CYFRONET AGH w Krakowie, Grant Nr. MNiSW/SGI3700/-S UM/036/2011 [132].



## 6. STRESZCZENIE

Wiodący zamysł mojej pracy dotyczył rozszerzenia dotychczasowych badań nad przekształceniem chinoliny poprzez tiochinantren **2a** w 3,4-dipodstawione chinoliny **3** o możliwość otrzymania 5-, 6- i 8-nitro-3,4-dipodstawionych chinolin **3**, **8**, **9**.

Zarówno tiochinantren **2a** (czyli 1,4-ditiino[2,3-c;5,6-c']dichinolina), jak i sulfidy 4-podstawione-3'-metyltio-3,4'-dichinolinyłowe **4** i **5** można łatwo przekształcić w odpowiednie pochodne nitrowe w reakcji z mieszaniną nitrującą.

Pierwsze serie reakcji przeprowadziłam nad sulfidami 5-, 6- i 8-nitro-4-podstawionymi 3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowymi **6** i **7** i ich prekursorami **4** i **5**.

Reakcje sulfidów 4-chloro i 4-metoksy-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowych **4** i **5** z fenolanem potasu zachodzą przede wszystkim z zaangażowaniem podstawnika przy C-4 bez naruszania „szkieletu” sulfidu dichinolinyłowego

Pochodne 3'-metylosulfinyłowe **7**, **6** reagują z fenolanem potasu z zerwaniem wiązania C-4'-S, w wyniku czego jako produkty końcowe powstają dwie jednostki chinolinowe: 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolina **9** oraz 4-chloro-3-alkilotiochinolina **3a** lub **8**.

Reakcje sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowych **7b** i **7c** z fenolanami potasu zachodzą w obu pozycjach przy C-4 i C-4', co prowadzi do mieszaniny produktów 4-aryloksy-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin oraz 4-chloro-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin. Całkowitą regioselektywność reakcji w kierunku rozszczepienia wiązania C-4'-siarka fenolanami, uzyskuje się przy użyciu 2-etylo-6-metylofenolanu potasu, co pozwala na efektywną syntezę 4-chloro-5- i 8-nitro-3-metylotiochinolin.

Reakcje tiochinantrenu **2a** z mieszaniną nitrującą prowadzą do złożonej mieszaniny ponad 11 związków. Mieszanina ta zawiera 7-tlenki tiochinantrenów **12** posiadające jedną lub dwie grupy nitrowe w położeniach 5- i 8-chinolinyłowych.

Redukcja mieszaniny 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12** jodowodorem prowadzi do mieszaniny mono i dinitrotiochinantrenów **2b-e**, które można rozdzielić chromatograficznie. Uzyskane w ten sposób mono- i dinitrotiochinantreny **2b-e** zostają utlenione mieszaniną nitrującą do 7-tlenków nitrotiochinantrenów **12b-h**. Otrzymane 7 związków ma właściwości chromatograficzne identyczne ze składnikami mieszaniny

powstałej po reakcji tiochinantrenu z mieszaniną nitrującą, w której występują także 7-tlenek tiochinantrenu **12a** oraz 7,7-ditlenek 8-nitrotiochinantrenu **12i**.

Stwierdzono, że wszystkie uzyskane pochodne nitrotiochinantrenów i ich 7-tlenków ulegają reakcji chlorolizy, która poprzez destrukcję pierścienia 1,4-ditiinowego rozszczepia bichinolinowy układ tiochinantrenu na dwie jednostki 4-chloro-3-chlorosulfonylochinolinowe lub (oraz) ich nitrowe pochodne. Czyni to z jednej strony ścieżkę analityczną w ustalaniu budowy nitrotiochinantrenów i ich 7-tlenków, a z drugiej trakt syntezy nowych chlorków 3-chinolinosulfonylowych **13** oraz ich pochodnych sulfonamidów **22** i sulfonianów.

W wyniku przeprowadzonych eksperymentów uzyskałam nowe 4-aryloksy-3-metylotio- i 3-metylosulfinylochinoliny oraz zbiór 5-, 6-, 8-nitrochinolin podstawionych w pozycji 3 grupami: tioalkilowymi, chlorosulfonylowymi, sulfamoilowymi, a w pozycji 4 grupami: aryloksylowymi, chlorową, metoksyłową, okso, oraz zbiór nitrotiochinantrenów i ich 7-tlenków.

Z analizy 60 nieopisanych dotąd związków za pomocą programu PASS wynika, że 14 związków wykazuje bardzo duże - ponad 90% prawdopodobieństwo wystąpienia aktywności biologicznej, co daje dużą szansę na potwierdzenie jej przez badania biologiczne.

## 7. CYTOWANE PIŚMIENNICTWO

- [1] A. Zejc, M. Gorczyca (red) „*Chemia leków*”, PZWL, Warszawa (1998) rozdział 5 i 11
- [2] D. W. Hollomon, I. Wheeler, K. Dixon, C. Longhurst, G. Skylakakis, *Pesticide Science* **51**, 347(1997)
- [3] C. Longhurst, K. Dixon, A. Mayr, U. Bernhard, K. Prince, J. Sellars, P. Prove, C. Richard, W. Arnold, *Brighton Crop Prof. Conf. - Pests Dis.*, Vol. 1, 27 (1996), ref. *Chem. Abstr.* **126**: 711515 c (1997)
- [4] P. Cabras, A. Angioni, V.L. Garau, F. M. Pirisi, F. Cabitza, M. Pala, G. A. Farris, *J. Agric. Food. Chem.*, **48**, 6128 (2000)
- [5] M. J. Fernandez, J. Oliva, A. Barba, M. A. Camara, *J. Agric. Food. Chem.* **53**, 6156 (2005)
- [6] S. Strathmann, G. Lorenz, K. Schelberger, R. Saur, M. Scherer, T. Grote, *Patent PCT Int. Appl. WO* 0036921 (2000)
- [7] S. Mills, M. Springer, M. Mac Coss, *Patent WO* 9825605 (1998), *Chem. Abstr.*, **129**: 81760e (1998)
- [8] T. Wakabayashi, Y. Funahashi, N. Hata, T. Semba, Y. Yamamoto, T. Haneda, *Patent WO* 01056607 (2001), *Chem. Abstr.*, **135**: 175421w (2001)
- [9] O. Wagner, K. Eicken, H. Bayer, H. Sauter, E. Ammermann, G. Lorenz, *Patent DE* 4444911 (1996)
- [10] K. Kubo, S. Ohyama, T. Shimizu, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, Y. Kobayashi, T. Isoe, M. Yagi, K. Nakamura, T. Osawa, T. Izawa, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2935 (1997)
- [11] K. Kubo, S. Ohyama, T. Shimizu, H. Murooka, T. Nishitoba, S. Kato, Y. Kobayashi, T. Isoe, M. Yagi, K. Nakamura, T. Osawa, T. Izawa, H. Iijima, A. Takami, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 5117 (2003)
- [12] L. Chen, S. Chen, A. Sidduri, J. Jianping, *Patent: WO* 2006029861 (2006)
- [13] C. Zhengyan, Z. Weicheng, *Patent, WO* 2008083551 (2008)
- [14] D. Tkaczyńska, T. Tkaczyński, „*Synteza i technologia chemiczna leków*”, PZWL, Warszawa (1984) rozdział 27
- [15] W. Janiec, J. Krupińska, „*Farmakodynamika*”, PZWL, Warszawa (1999) rozdział 28
- [16] B. Murugasu-Oei, T. Dick, *Int. J. Antimicrob. Agents.*, **18**, 579 (2001)



- [17] H. Latrache, P. Bourlioux, M. Karroua, H. Zahir, A. Hakkou, *Folia. Microbiol. (Praha)*, **45**, 485 (2000); ref. *Medline*, (1999-2000), Nitroquinolines, record 2
- [18] G. Sbardella, A. Mai, M. Artico, M. G. Setzu, G. Poni, P. La-Colla, *Farmaco.*, **59**, 463 (2004)
- [19] V. V. Kouznetsov, L. Y. Mendez, B. Tibaduiza, C. Ochoa, D. M. Pereira, J. J. Ruiz, C. F. Portillo, S. M. Serrano, A. Gomez-Barrio, A. Bahsas, J. Amaro-Luis, *Arch. Pharm. (Weinheim).*, **337**, 127 (2004); ref. *Medline*, (2003-2004), Nitroquinolines, record 1
- [20] J. Sopkova-de Oliveira Santos, P. Verhaeghe, J.-F. Lohier, P. Rathelot, P. Vanelle, S. Rault, *Acta Cryst.*, C63, o643 (2007)
- [21] G. Wielgosz-Collin, M. Duflos, P. Pinson, G. Le-Baut, P. Renard, C. Bennejean, J. Boutin, M. Boulanger, *J-Enzyme-Inhib-Med- Chem.*, **17**, 449 (2002)
- [22] T. Tanaka, H. Kohno, K. Sakata, Y. Yamada, Y. Hirose, S. Sugie, H. Mori, *Carcinogenesis.*, **23**, 1361, (2002)
- [23] F. E. Goda, A. A. Abdel-Aziz, H. A. Ghoneim, *Bioorg. Med. Chem.*, **13**, 3175 (2005)
- [24] V. Suryanarayana, J. Meenakshi, J. Rahul, K. Sukhraj, S. P. Prati, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 2501 (2004)
- [25] L. Hai-hong, H. He, Z. Xiu-hua, L. Li-ping, J. Hua-liang, D. Jian, C. Kai-xian, L. Hong, *Acta Pharmacol Sin.*, **29**, 1529 (2008)
- [26] K. Saeki, R. Murakami, A. Kohara, N. Shimizu, H. Kawai, Y. Kawazoe, A. Hakura, *Mutation Research.*, **441**, 205 (1999)
- [27] B. G. Siim, G. J. Atwell, R. F. Anderson, P. Wardman, S. M. Pullen, W. R. Wilson, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, **40**, 1381, (1997)
- [28] K. A. Skov, H. Adomat, M. Doedee, N. Farell, *Anti-Cancer Drug Design.*, **9**, 103 (1994)
- [29] M. J. Maślankiewicz, M. Rudnik, A. Maślankiewicz, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, **177**, 2481 (2002)
- [30] A. Maślankiewicz, S. Boryczka, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **112**, 519 (1993)
- [31] M. Kosiecka, A. Maślankiewicz, M. J. Maślankiewicz, *Heterocycles*, **65**, 1577 (2005)
- [32] M. J. Maślankiewicz, A. Maślankiewicz, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1153 (1996).
- [33] B. Gabriele, R. Mancuso, G. Salerno, G. Ruffolo, P. Plastina, *J. Org. Chem.*, **72**, 6873 (2007)

- [34] T. Eicher, S. Hauptman, „*The Chemistry of Heterocycles*”, Thieme, Stuttgart-New York (1995) rozdział 6
- [35] J. H. Joule, G. F. Smith, K. Mills, “*Heterocyclic chemistry*”, Chapman and Hall, London (1995) rozdział 2
- [36] J. Młochowski, “*Chemia związków heterocyklicznych*” Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa (1994) rozdział 2 i 3
- [37] A. Marella, O. P. Tanwar, R. Saha, M. R. Ali, S. Srivastava, M. Akhter, M. Shaquiquzzaman, M. M. Alam, *Saudi Pharmaceutical Journal*, (2012), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsps.2012.03.002>
- [38] J. Horn, S. P. Marsten, A. Nelson, D. House, G.G. Weingarten, *Org. Lett.*, **10**, 4117, (2008).
- [39] P. Malherbe, R. Masciardi, R. D. Norcross, H. Ratni, A. W. Thomas, *US Patent* 2006094754 (2006)
- [40] S. Atechian, N. Nock, R. D. Norcross, H. Ratni, A. W. Thomas, J. Verron, R. Masciardi, *Tetrahedron*, **63**, 2811 (2007)
- [41] S. Ghassamipour, A.R. Sardarian, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 514, (2009).
- [42] T. Zhou, J. Lin, Z. Chen, *Lett. Org. Chem.*, **5**, 47, (2008).
- [43] E. Kowsari, M. Mallakmohammadi, *Ultrason. Sonochem.*, **18**, 447, (2011).
- [44] R. G. Gould jr, W. A. Jacobs, *J. Am. Chem. Soc.*, **61**, 2890 (1939).
- [45] A. Birch, R. Davies, L. Maclean, K. Robinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **I**, 387 (1994)
- [46] K. Grohe, *J. Prakt. Chem.*, **335**, 397 (1993)
- [47] J Jürgens, H. Schedletzky, P. Heisig, J. K. Seydel, B. Wiedemann, U. Holzgrabe, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **329**, 179 (1996)
- [48] J.-C. Jung, Y.-J. Jung, Q.-S. Park, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 62 (2001)
- [49] R. K. Smalley, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, vol. 32, *Quinolines*, Part I, G. Jones, ed., John Wiley and Sons, London (1977) rozdział 3
- [50] A. Maślankiewicz, S. Boryczka, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1623 (1993)
- [51] O. G. Backeberg, J. L. C. Marais, *J. Chem. Soc.*, **IX**, 381 (1942)
- [52] D. Lockhard, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 424 (1937)
- [53] R. M. Murray, E. E. Turner, *J. Chem. Soc.*, 856 (1934)
- [54] F. Fiorani, G. Illuminati, G. Sleiter, *J. Org. Chem.*, **39**, 1888 (1974)
- [55] C. Yeh-Long, Z. Yue-Ling, L. Chih-Ming, T. Cherng-Chyi, W. Jih-Pyang, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 4373 (2006)

- [56] N. D'Angelo, J. Peterson, S. Booker, I. Fellows, C. Dominguez, R. Hungate, P. Reider, T. Kim, *Tetrahedron Letters*, **47**, 5054 (2006)
- [57] O. Prakash, D. Kumar, R. K. Saini, S. P. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4211 (1994)
- [58] E. J. Dalaney, L. E. Wood, I. M. Klotz, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 799 (1982)
- [59] A. F. Vompe, N. V. Monitch, N. F. Turitsyna, N. V. Ivanova, *Tetraherdon*, **2**, 361 (1958)
- [60] M. G. Ferlin, C. Marzano, G. Chiarelotto, F. Baccichetti, F. Bordin, *Eur. J. Med. Chem.*, **35**, 827 (2000)
- [61] P. Belmont, C. Chapelle, M. Demeunynck, J. Michon, P. Michon, J. Lhomme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 669 (1998)
- [62] E. Chrobak, A. Maślankiewicz, *J. Heterocyclic. Chem.*, **45**, 1171 (2008)
- [63] H. Cope, R. Mutter, W. Heal, C. Pascoe, P. Brown, S. Pratt, B. Chen, *Eur. J. Med. Chem.* **41**, 1124 (2006)
- [64] C. Abeywickrama, S. A. Rotenberg, A. D. Baker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 7796 (2006)
- [65] J. N. Ashley, M. Davis, *J. Chem. Soc.*, **IV**, 812 (1957)
- [66] H. Gershon, D. D. Clarke, M. Gershron, *Monatsch. Chem.*, **133**, 1437, (2002)
- [67] R. H. Baker, C.J. Albisetti, R. M. Dodson, G. R. Lappin, B. Riegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1532 (1946)
- [68] J. Porter, S. Lumb, F. Lecomte, J. Reuberson, A. Foley, M. Calmiano, K. Riche, H. Edwards, J. Delgado, R. Franklin, J. Gascon-Simorte, A. Maloney, C. Meier, M. Batchelor, *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 397 (2009)
- [69] T. Fryatt, H. I. Pettersson, W. T. Gardipee, K. C. Bray, S. J. Green, A. M. Z. Slawin, H. D. Beall, C. J. Moody, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 1667 (2004)
- [70] R. J. Rahaim, R. Maleczka, *Synthesis*, **19**, 3316 (2006)
- [71] D. Giomi, R. Alfini, A. Brandi, *Tetrahedron*, **67**, 167 (2011)
- [72] M. Mąkosza, *Pure&Appl. Chem.*, **69**, 559 (1997)
- [73] M. Woźniak, M. Grzegózek, *Liebigs Ann. Chem.*, **8**, 823 (1993)
- [74] M Mąkosza, M. Bialecki, *J. Chem. Org.*, **63**, 4878 (1998)
- [75] M. Hasegawa, T. Takabatake, T. Miyazawa, *Yakugaku Zasshi*, **121**, 379 (2001)
- [76] H. Suzuki, T. Kawakami, *J. Chem. Org.*, **64**, 3361 (1999)
- [77] G. Bartoli, M. Bosco, *Synthesis*, **8**, 616 (1980)

- [78] M. Achmatowicz, O. R. Thiel, G. Gorins, C. Goldstein, C. Affouard, R. Jensen, R. D. Larsen, *J. Chem. Org.*, **73**, 6793 (2008)
- [79] M. Mąkosza, *Polish. J. Chem.*, **66**, 3 (1992)
- [80] Tomita, Yoichi, *Yakugaku Zasshi*, **71**, 922, (1951)
- [81] Tomita, *Yakugaku Zasshi*, **56**, 421, (1936)
- [82] R. V. Davies, J. Fraser, K. J. Nichol, *Patent* US 4302460 (1981)
- [83] A. Maślankiewicz E. Chrobak, M. Chyćko, L. Skrzypek, M. Szmielew, M. Maślankiewicz, J. Kusz, M. Zubko - *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, **187**, 1208, (2012)
- [84] P. Bałczewski „*Chemistry Environment Biotechnology*” Wydawnictwo Im. Stanisława Podobińskiego Akademii Im. Jana Długosza w Częstochowie, Częstochowa (2010) rozdział I
- [85] R. Pohl, V.A. Montes, J. Shinar, P. Anzenbacher, *J. Chem. Org.*, **69**, 1723 (2004)
- [86] E. Gondek, A. Danel, M. Pokladko, W. Otowski, J. Sanetra, M. Mac, *Czasopismo techniczne*, **8**, 85 (2009)
- [87] Z. S. Szmal, T. Lipiec, „*Chemia analityczna z elementami analizy instrumentalnej*”, PZWL, Warszawa (1996) rozdział 2.4, 2.5, 6.1
- [88] I. M. Korenman, „*Analiza fotometryczna*“, WNT, Warszawa (1973) rozdział IV, IX
- [89] M. H. Fisher, R. J. Mathvink, H. O. Ok, E. R. Parmee, A. E. Weber, *Patent*: 5451677 (1995), *Chem. Abstr.* **124**: 116877z (1996)
- [90] M. H. Fisher, E. M. Naylor, D. Ok, A. E. Weber, T. Shin, H. Ok, *Patent*: 5561142, (1996), *Chem. Abstr.* **125**: 275666s (1996)
- [91] E. M. Naylor. V. J. Colandrea, M. R. Candelore, M. A. Cascieri, L. F. Colwell, Jr. L. Deng, W. P. Feeney, M. J. Forrest, G. J. Hom, D. E. MacIntyre, C. D. Strader, L. Tota, Pei-Ran Wang, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, A. E. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 3087 (1998)
- [92] A. E. Weber, R. J. Mathvink, L. Perkins, J. E. Hutchins, M. R. Candelore, L. Tota, C. D. Strader, M. J. Wyvratt, M. H. Fisher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **8**, 1101 (1998)
- [93] N. R. Culter, J. Sramek, *Patent*: WO 02/058703A2 (2002), *Chem. Abstr.* **137**: 119704v (2002)

- [94] S. G. Mills, M. S. Springer, M. Mac Coss, *Patent*: WO 9825605 (1998) *Chem. Abstr.* **129**: 81760e (1998)
- [95] C. P. Dorn, P. E. Finke, B. Oates, R. J. Budhu, S. G. Mills, M. MacCoss, L. Malkowitz, M. S. Springer, B. L. Daugherty, S. L. Gould, J. A. DeMartino, S. J. Siciliano, A. Carella, G. Carver, K. Holmes, R. Danzeisen, D. Hazuda, J. Kessler, J. Lineberger, M. Miller, W. A. Schleif, E. A. Emini, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **11**, 259 (2001)
- [96] G. Ravi, S. B. Kertesz, G. R. Dubyak, K. A. Jacobson, *Drug Development Research*, **54**, 75 (2001); ref. *Chem. Abstr.* **136**: 310127t (2002)
- [97] K. A. Jacobson, *Patent* WO 0347515 (2003); ref. *Chem. Abstr.* **139**: 53304x (2003)
- [98] R. S. Soll, T. Lu, B. Tomczuk, C. R. Illig, C. Fedde, S. Eisennagel, R. Bone, L. Murphy, J. Spurlino, F. R. Salemme, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1**, 4 (2000)
- [99] A. Wang, T. Lu, B. E. Tomczuk, R. M. Soll, J. C. Spurlino, R. F. Bone, *Patent* WO 0212207 (2002); ref. *Chem. Abstr.* **136**: 167379u (2002)
- [100] A. Edinger, H. Lubberger, *J. prakt. Chem.*, **54**, 340 (1896)
- [101] S. Boryczka, A. Maślankiewicz, M. Wyszomirski, T. Borowiak, M. Kubicki, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **109**, 509 (1990)
- [102] U. Bernhard, A. Leader, Ch. Longhurst, F. G. Felsenstein, *Pest Manag. Sci.*, **9**, 972 (2002)
- [103] A. R. Katritzky, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", Part 2A, Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt (1984) rozdział 2
- [104] A. Maślankiewicz, „Badania nad reakcjami chinoliny z siarką elementarną i właściwościami powstałych w tych reakcjach tiochinolin”, rozprawa habilitacyjna, Śląska Akademia Medyczna, Katowice (1986)
- [105] M. Rudnik, A. Maślankiewicz, *Heterocycles*, **51**, 2731 (1999)
- [106] M. J. Maślankiewicz, *J. Heterocycl. Chem.*, **37**, 697 (2000)
- [107] M. J. Maślankiewicz, T. Głowiak, *J. Chem. Crystallogr.*, **28**, 597 (1998)
- [108] A. Maślankiewicz, L. Skrzypek, *Heterocycles*, **38**, 1317 (1994)
- [109] S. Oae, Y. H. Kim, *Bull. Chim. Soc. Japan*, **40**, 1716 (1968)
- [110] V. Cecchetti, A. Fravolini, R. Fringuelli, G. Mascelani, P. Pagella, M. Pamioli, G. Segre, P. Terni, *J. Med. Chem.*, **30**, 465 (1987)
- [111] V. Cecchetti, A. Fravolini, P. Pagella, A. Savino, O. Tabarrini, *J. Med. Chem.*, **36**, 3449 (1993)

- [112] R. G. Shepherd, J. L. Fedrick, *Adv. Heterocycl. Chem.*, vol IV, A. R. Katritzky, ed., Academic Press, New York (1965) rozdział II D
- [113] G. Illuminati, *Adv. Heterocycl. Chem.*, vol IV, A. R. Katritzky, ed., Academic Press, New York (1965) rozdział IVC
- [114a] A. Maślankiewicz, S. Boryczka, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, **112**, 519 (1993)
- [114] M. J. Maślankiewicz, *Polish. J. Chem.*, **67**, 245 (1993)
- [115] M. J. Maślankiewicz, *Heterocycles*, **60**, 1387 (2003)
- [116] M. J. Maślankiewicz, A. Maślankiewicz, *Heterocycles*, **71**, 175 (2007)
- [117a] A. I. Vogel, „*Preparatyka organiczna*”, WNT, Warszawa (2006) str. 1212
- [117b] A. I. Vogel, „*Preparatyka organiczna*”, WNT, Warszawa (2006) str. 236
- [118] M. Szafran, Z. Dega-Szafran red., „*Określenie struktury związków organicznych metodami spektroskopowymi. Tablice i ćwiczenia*”, PWN, Warszawa (1998)
- [119] W. Ciesielski, W. Jędrzejewski, Z. H. Kudzin, R. Skowroński, J. Drabowicz, *Talanta*, **35**, 969 (1988)
- [120] A. Maślankiewicz, K. Pluta, M. Wyszomirski, A. Gogoll, M. J. Maślankiewicz, *Magn. Reso. Chem.*, **36**, 73 (1998)
- [121] M. Kosiecka, K. Marciniak, A. Maślankiewicz - „*Synteza 1,4-ditiinodiazyn z dichloroazyn*”, X Ogólnopolskie Sympozjum Sekcji Chemii Heteroorganicznej PTChem., Łódź, 22.11.2007, poster P-10
- [122] L. D. Markley, J. C. Van Heertum, H. E. Doorenbos, *J. Med. Chem.*, **15**, 1188 (1972)
- [123] W. Szeja, *Synthesis*, 822 (1979)
- [124] F. Muth, „*Methoden der Organischen Chemie*” (Houben-Weyl), tom 9, Thieme Stuttgart (1955) rozdział 20
- [125] J. Jaśkowska, P. Kowalski, *Czasopismo techniczne*, **1**, 37 (2007)
- [126] M. F. Berny, R. Perrin, *Bull. Soc. Chem. France*, 1013 (1967)
- [127] I. Gajewska, S. Pietras, J. Rudzińska, A. Schellenberg, „*Poradnik fizykochemiczny*”, WNT, Warszawa (1974)
- [128] A. Maślankiewicz, K. Pluta, *Synthesis*, 872 (1982)
- [129] C. A. Bunton, Y. F. Frei, *J. Chem. Soc.*, 1872, (1951).
- [130] I. V. Borovlev, A. F. Pozharskii, E. A. Filatova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **38**, 1084, (2002),
- [131] [www.pharmaexpert.ru](http://www.pharmaexpert.ru)

- [132] M. J. Frisch, G.W. Trucks, H. B. Schlegel, G.E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M.Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y.Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J.Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth,P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Ö. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, *Gaussian 09, Revision A.1*, Gaussian, Inc., Wallingford, CT, (2009).

## 8. WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

<b>Ac</b>	- acetylo
<b>ATP</b>	- adenozynotrifosforan
<b>Bu</b>	- butylo
<b>CCR-5</b>	- receptor C-C chemokin typu 5
<b>CDKs</b>	- kinaza zależna od cyklin ( <i>Cyclin Dependent Kinase</i> )
<b>COSY</b>	- spektroskopia korelacyjna ( <i>CORrelation Spectroscopy</i> )
<b>CYP 2A6</b>	- cytochrom ( <i>CYtochrome P450 2A6</i> )
<b>DBU</b>	- 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
<b>DMAP</b>	- dimetyloaminopirydyna
<b>DMF</b>	- dimetyloformamid
<b>DMSO</b>	- dimetylosulfotlenek
<b>EGF-R</b>	- receptor naskórkowego czynnika wzrostu ( <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> )
<b>MS</b>	- spektrometria mas ( <i>Mass Spectrometry</i> )
<b>GST A</b>	- S-transferaza glutationowa ( <i>Glutathione S-Transferas Alpha</i> )
<b>HIV</b>	- wirus zespołu nabytego braku odporności ( <i>Human Immunodeficiency Virus</i> )
<b>HMBC</b>	- heterojądrowa korelacja ( $^1\text{H}$ -X) dalekiego zasięgu ( <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i> )
<b>HMG CoA</b>	- reduktaza 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A
<b>HMQC</b>	- heterojądrowa korelacja z detekcją przejść wielokwantowych ( <i>Heteronuclear Multiple Quantum Correlation</i> )
<b>HOMO</b>	- najwyższy zajęty orbital graniczny
<b>HSQC</b>	- heterojądrowa korelacja ( $^1\text{H}$ -X) sygnałów protonów odległych o jedno wiązanie ( <i>Heteronuclear single quantum correlation</i> )
<b>IgA</b>	- Immunoglobuliny A
<b>Ir</b>	- Spektroskopia w podczerwieni ( <i>Infrared Spectroscopy</i> )



<b>LUMO</b>	- najniższy wolny orbital graniczny
<b>NAD</b>	-dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy $\text{NAD}^+$ – forma utleniona di nukleotydu $\text{NADH}$ – forma zredukowana $\text{NAD}^+$ $\text{NADP}^+$ – kation fosforanowy dinukleotydu $\text{NADPH}$ – forma zredukowana $\text{NADP}^+$
<b>NMR</b>	- magnetyczny rezonans jądrowy ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )
<b><i>OTqNO<sub>2</sub></i></b>	-mieszanina 7-tlenków nitrotiochinantrenów <b>12b-12h</b>
<b>PASS</b>	- przewidywanie spektrum aktywności substancji – ( <i>Prediction of Activity Spectra for Substances</i> )
<b>PDGF</b>	-Płytkowy czynnik wzrostu ( <i>Platelet-derived growth factor</i> )
<b>Ph</b>	- fenylo
<b>TLC</b>	- chromatografia cienkowarstwowa (Thin Layer Chromatography)
<b>Ts</b>	- grupa toluenosulfonylowa

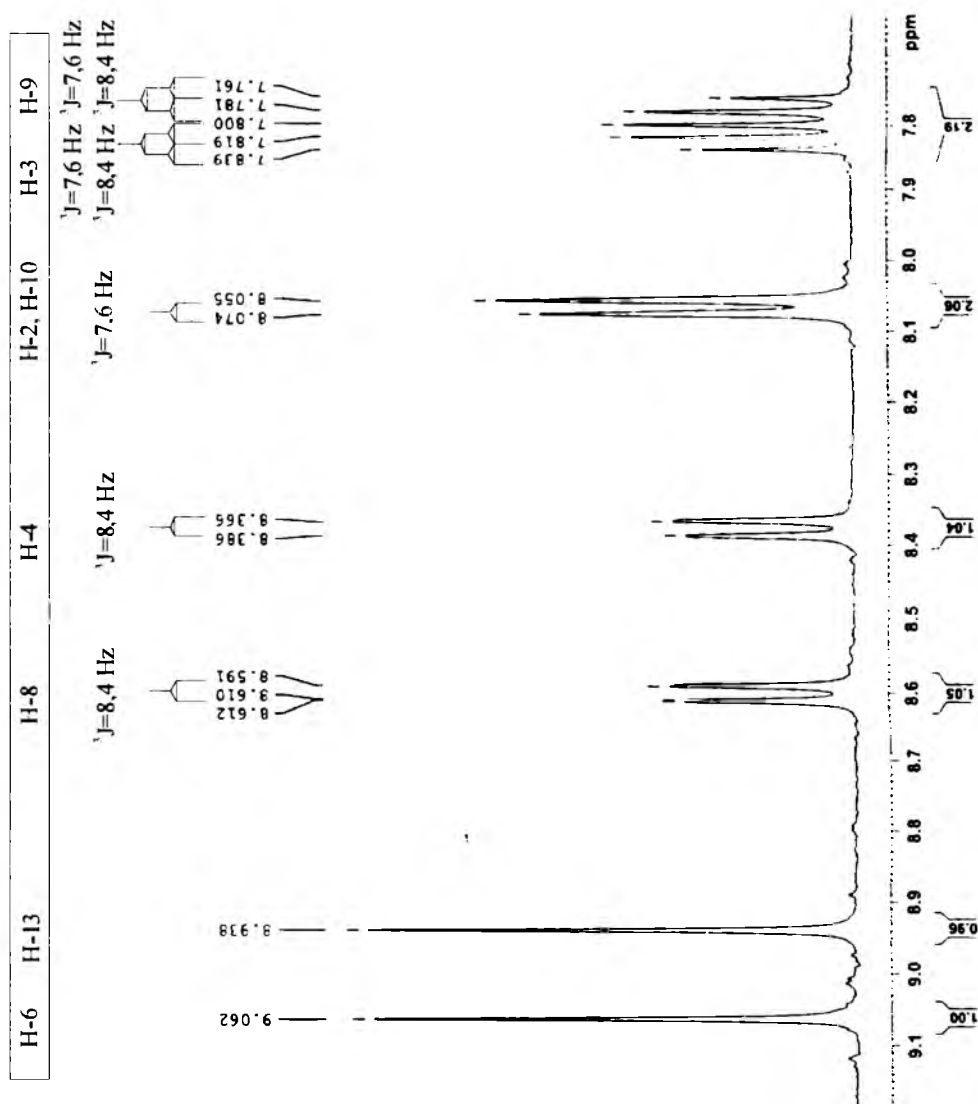
## 9. WYKAZ TABEL I RYSUNKÓW

WYKAZ TABEL		
Nr	Tytuł tabeli	Str.
1	Pochodne 4-chlorochinolinowe i fenole wykorzystywane w syntezie 4-aryloksychinolin	20
2	Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego <b>5</b> z fenolanami potasu	47
3	Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego <b>7a</b> z fenolanami potasu	51
4	Wyniki reakcji sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowych <b>7b</b> , <b>7c</b> z fenolanami potasu	56
5	Przesunięcia chemiczne $\delta$ [ppm] w widmach $^1\text{H}$ i $^{13}\text{C}$ NMR związków <b>2</b> , <b>2b</b> , <b>2c</b> , <b>2d</b> , <b>2e</b> w deuteriochloroformie	68
6	Wyniki reakcji nitrotiochinantrenu <b>2b-2e</b> z mieszaniną nitrującą	71
7	Prognozowanie aktywności biologicznej wybranych związków	78
8	Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylotio-3,4'-dichinolinyłowego <b>5</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu.	99
9	Wyniki reakcji sulfidu 4-chloro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego <b>7a</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu	100
10	Wyniki reakcji sulfidów 4-chloro-5- i 8-nitro-3'-metylosulfinylo-3,4'-dichinolinyłowego <b>7b</b> i <b>7c</b> z <i>o</i> -podstawionymi fenolanami potasu	101
11	Wyniki reakcji otrzymywania 4-aryloksy-3-metylotiochinolin <b>9</b> i 4-aryloksy-3-metylosulfinylochinolin <b>11</b>	102
12	Wyniki reakcji otrzymywania 4-chloro-5-, 6- i 8-nitro-3-alkilotiochinolin <b>8</b>	104
13	Obraz analiz chromatograficznych frakcji uzyskanych z rozdziału mieszaniny nitrotiochinantrenów <b>2b-f</b> metodą chromatografii kolumnowej	110
14	Wyniki reakcji 4-fenoksy-3-chinolinosulfonianu fenylu <b>24a</b> z aminami	114
15	Parametry dotyczące struktury kryształu 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu <b>12g</b>	131
WYKAZ RYSUNKÓW		
Nr	Tytuł rysunku	str.
1	Budowa aduktów przy węglach C4 i C4' według programu Gaussian	58
2	Schemat widma $^1\text{H}$ NMR 1,11-dinitrotiochinantrenu <b>2e</b>	65
3	Projekcja ORTEP przedstawiająca budowę 7-tlenku 1,11-dinitrotiochinantrenu <b>12g</b>	71

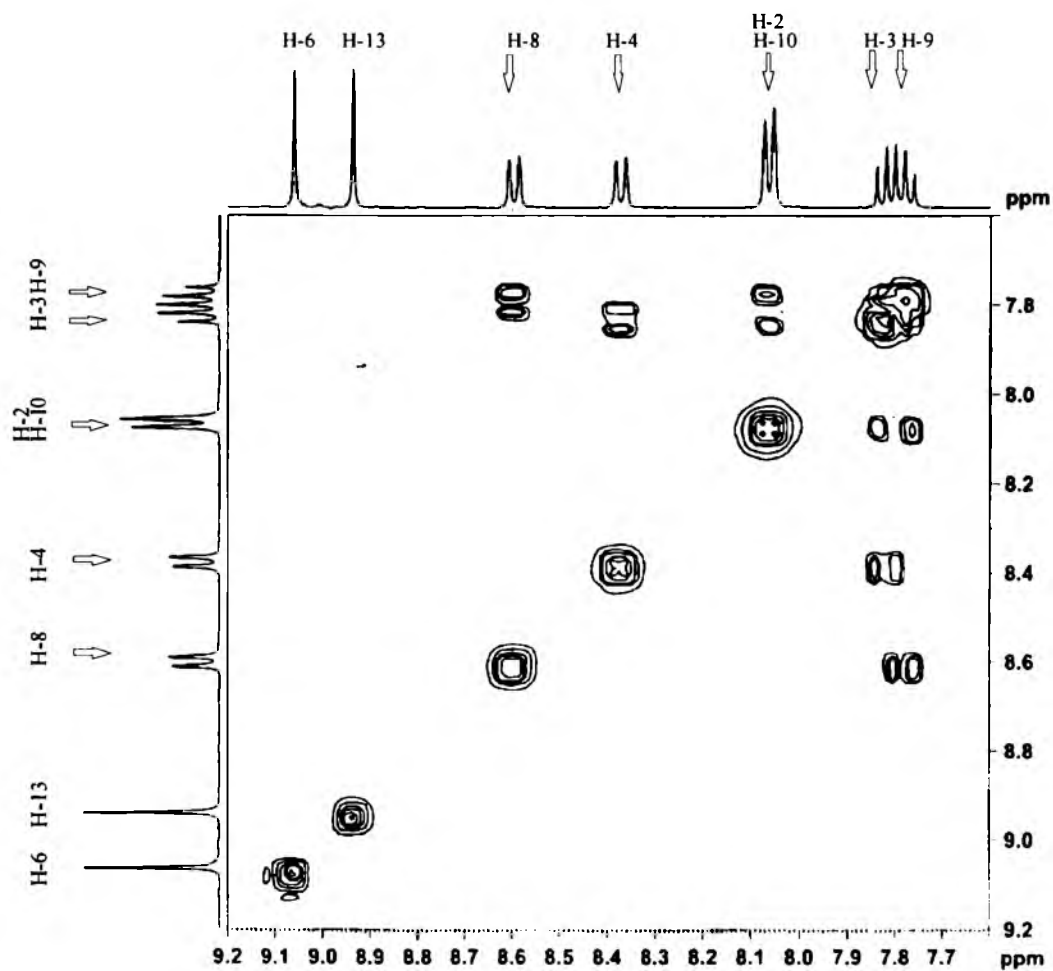


## 10. SUPLEMENT

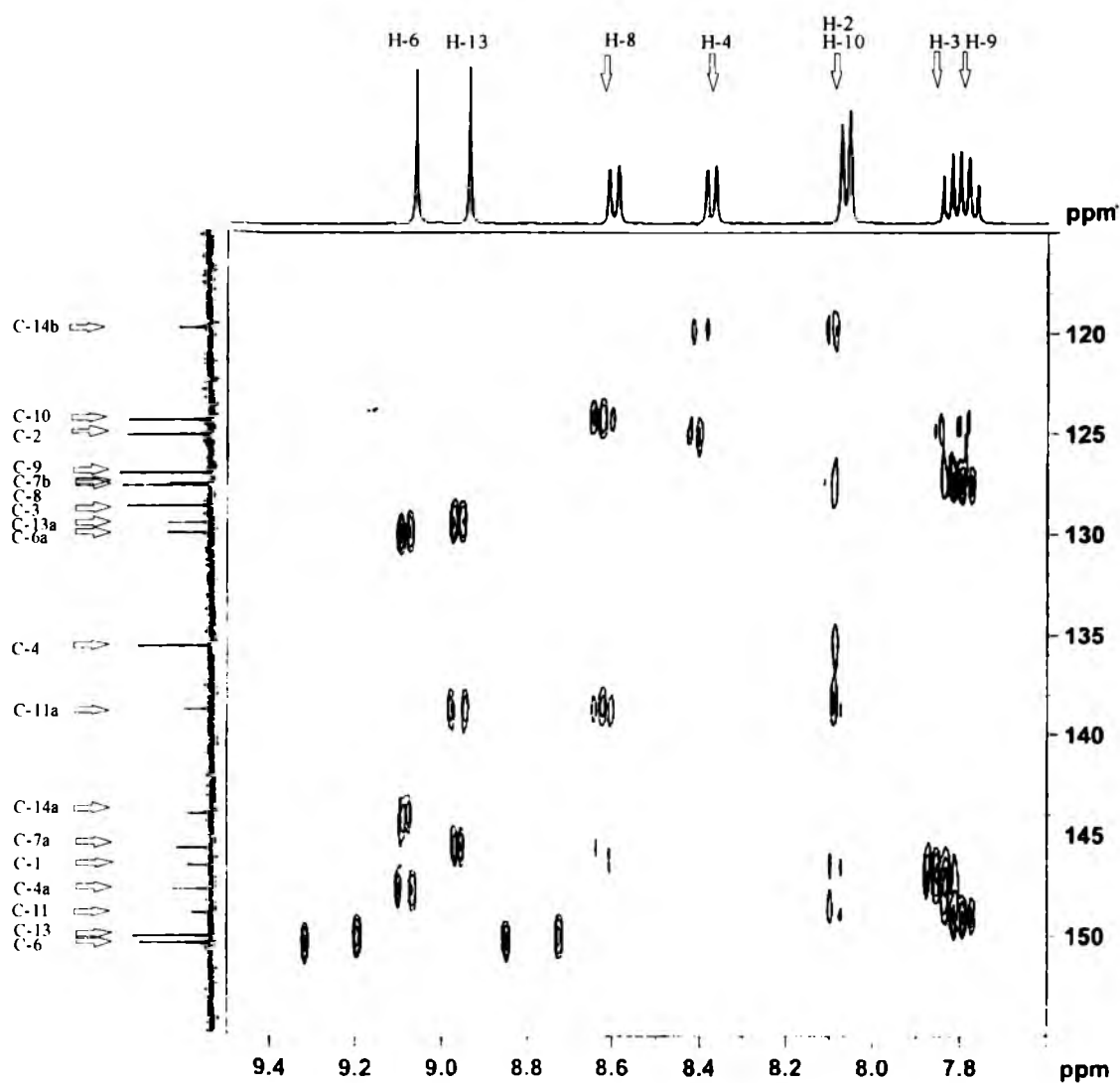
Widma  $^1\text{H}$  NMR zostały zarejestrowane przez spektrometr Bruker AVANCE 400 przy częstotliwości 400,22 MHz w  $\text{CDCl}_3$  lub  $\text{DMSO}-d_6$  wobec tetrametylosilanu (TMS) jako wzorca ( $\delta=0,0\text{ppm}$ ). Eksperymenty dwuwymiarowe  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC i HMBC zostały wykonane za pomocą standartowych programów Bruker: HSQCGP i HMBCGP.



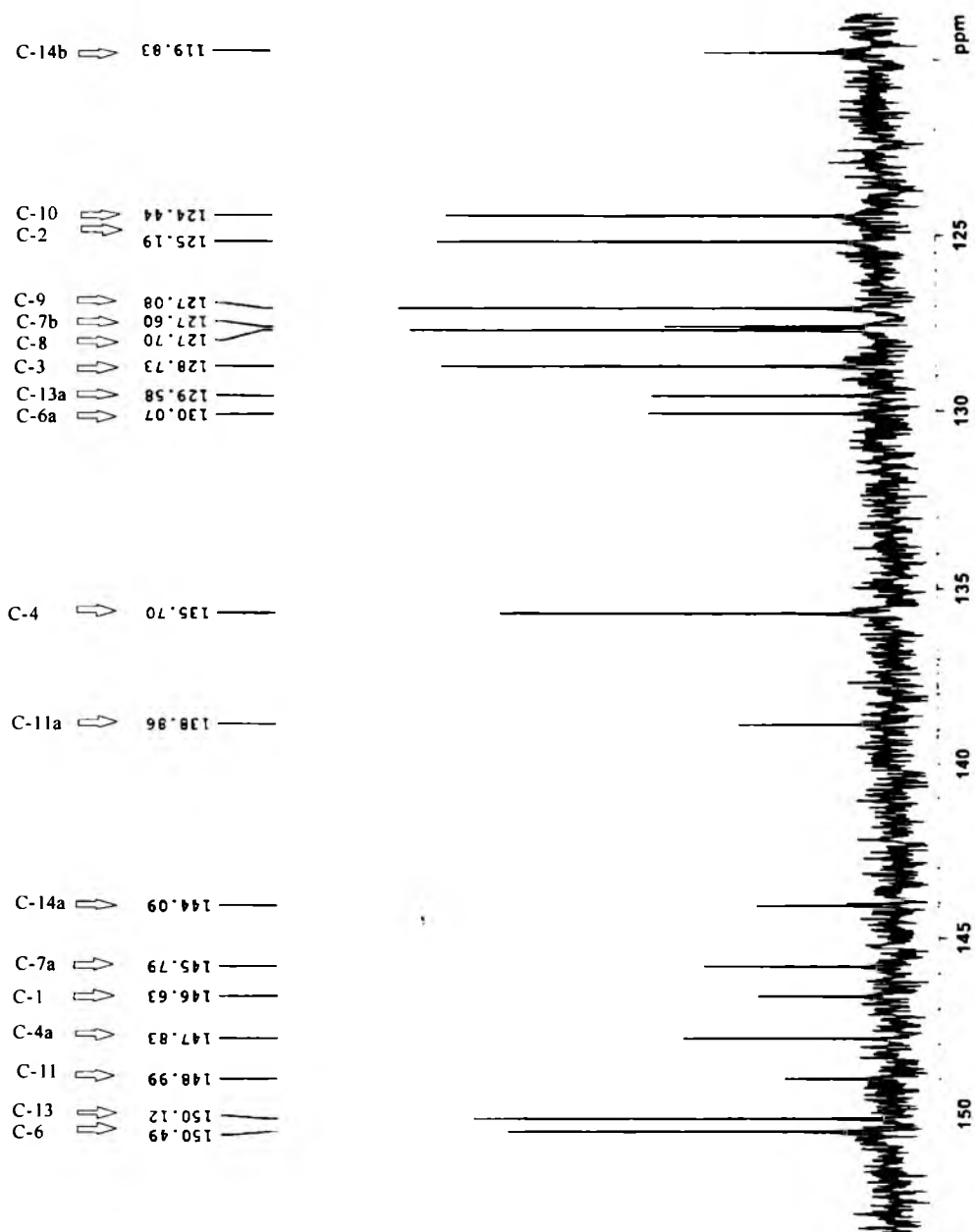
Załącznik 1. Widmo  $^1\text{H}$  NMR (obszar aromatyczny) zarejestrowane dla 1,11-dinitroiochinantrenu **2e** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).



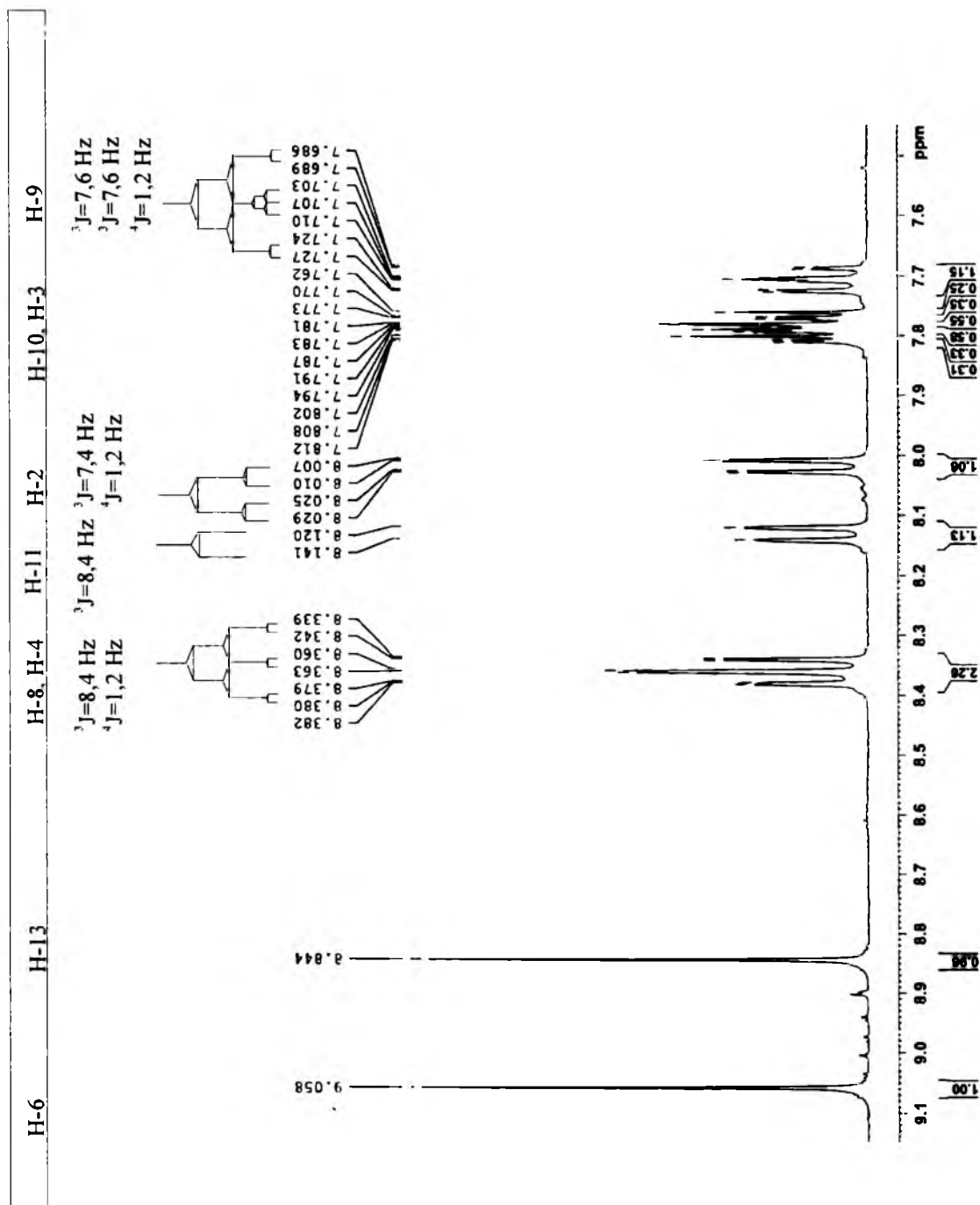
Załącznik 2. Widmo korelacyjne  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY zarejestrowane dla 1,11-dinitro-**2e** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).



Załącznik 3. Widmo korelacyjne HMQC zarejestrowane dla 1,11-dinitroiochinantrenu **2e** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).

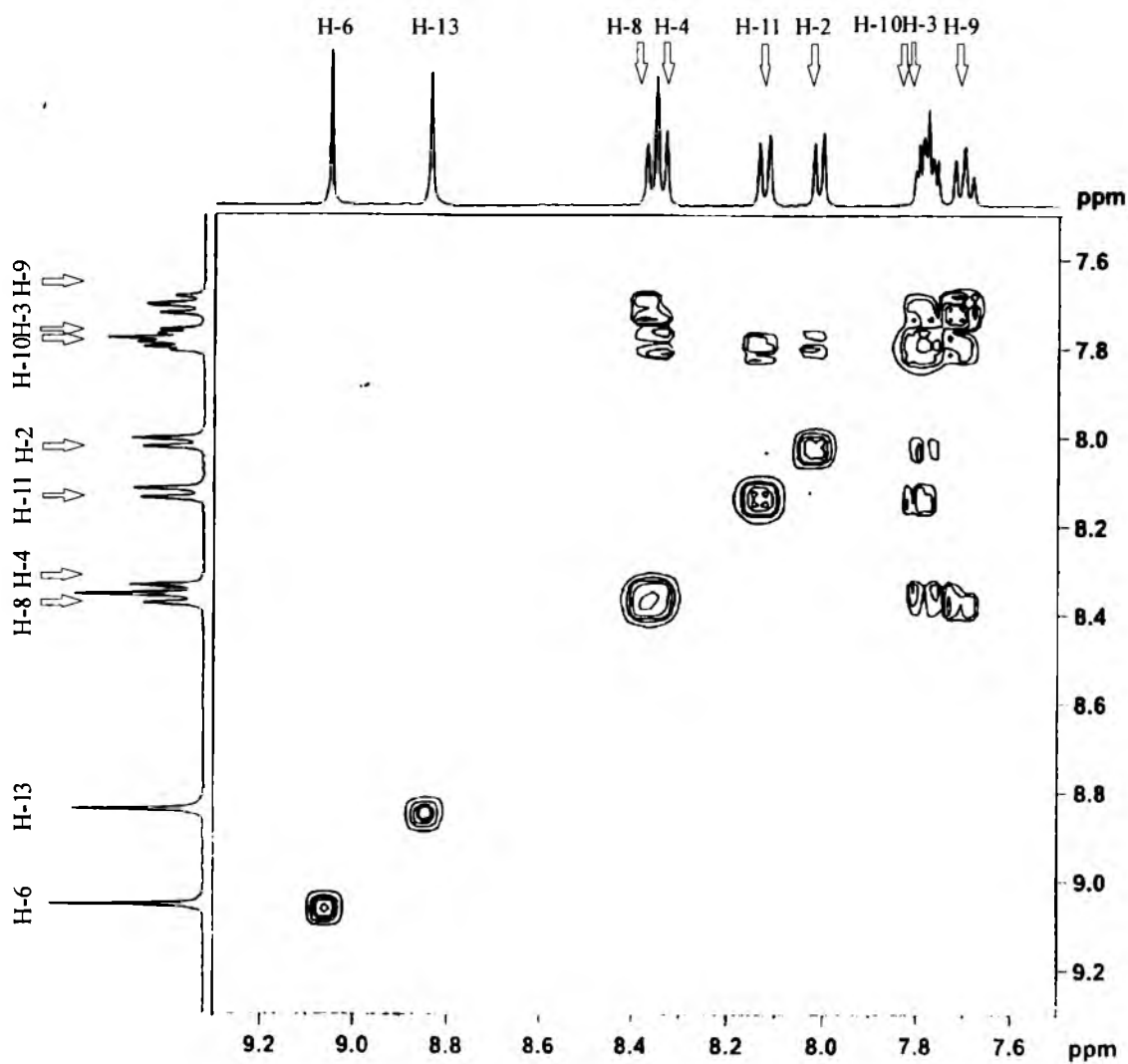


Załącznik 4. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR odprężnięte od protonów zarejestrowane dla 1,11-dinitrotyochinanthrenu **2e** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).

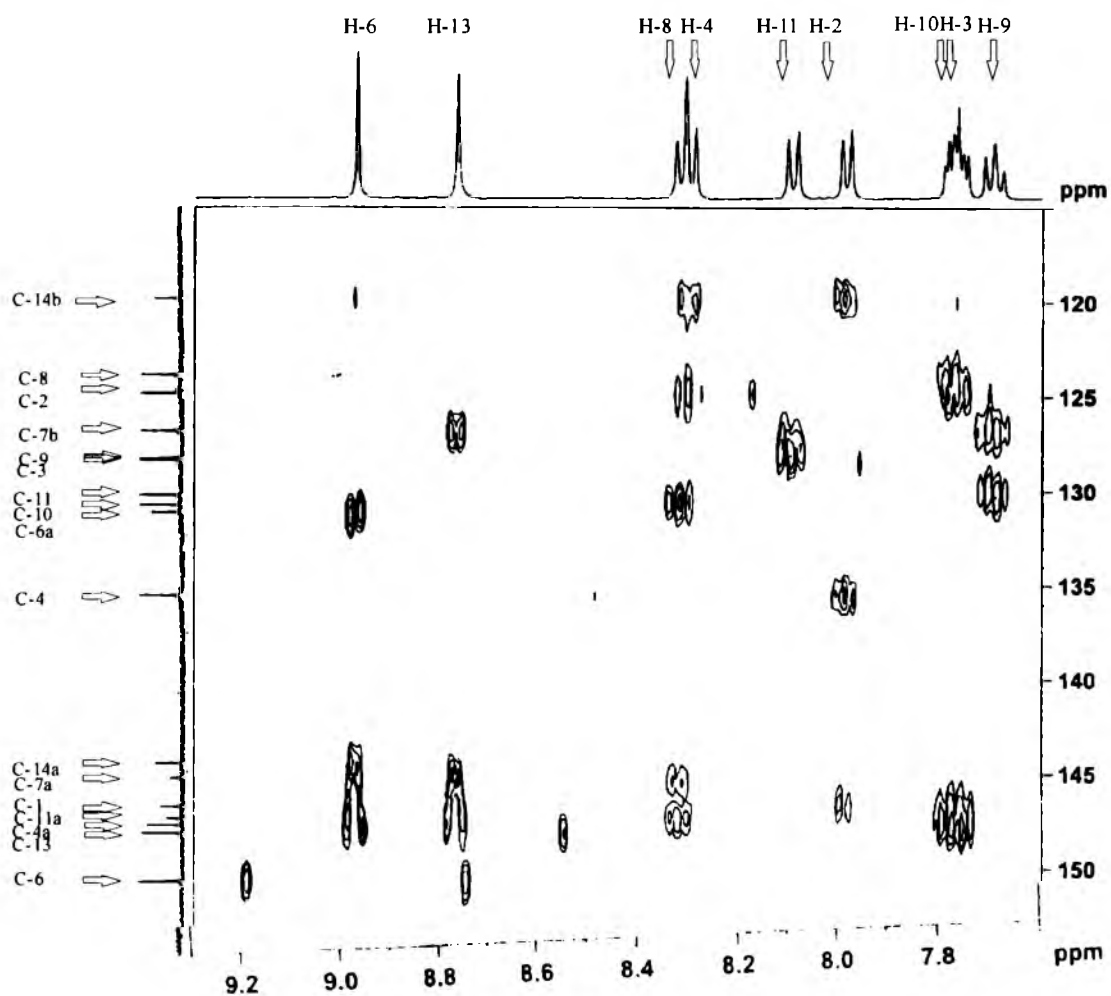


Załącznik 5. Widmo  $^1\text{H}$  NMR (obszar aromatyczny) zarejestrowane dla 1-nitrotiochinantrenu **2b** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).

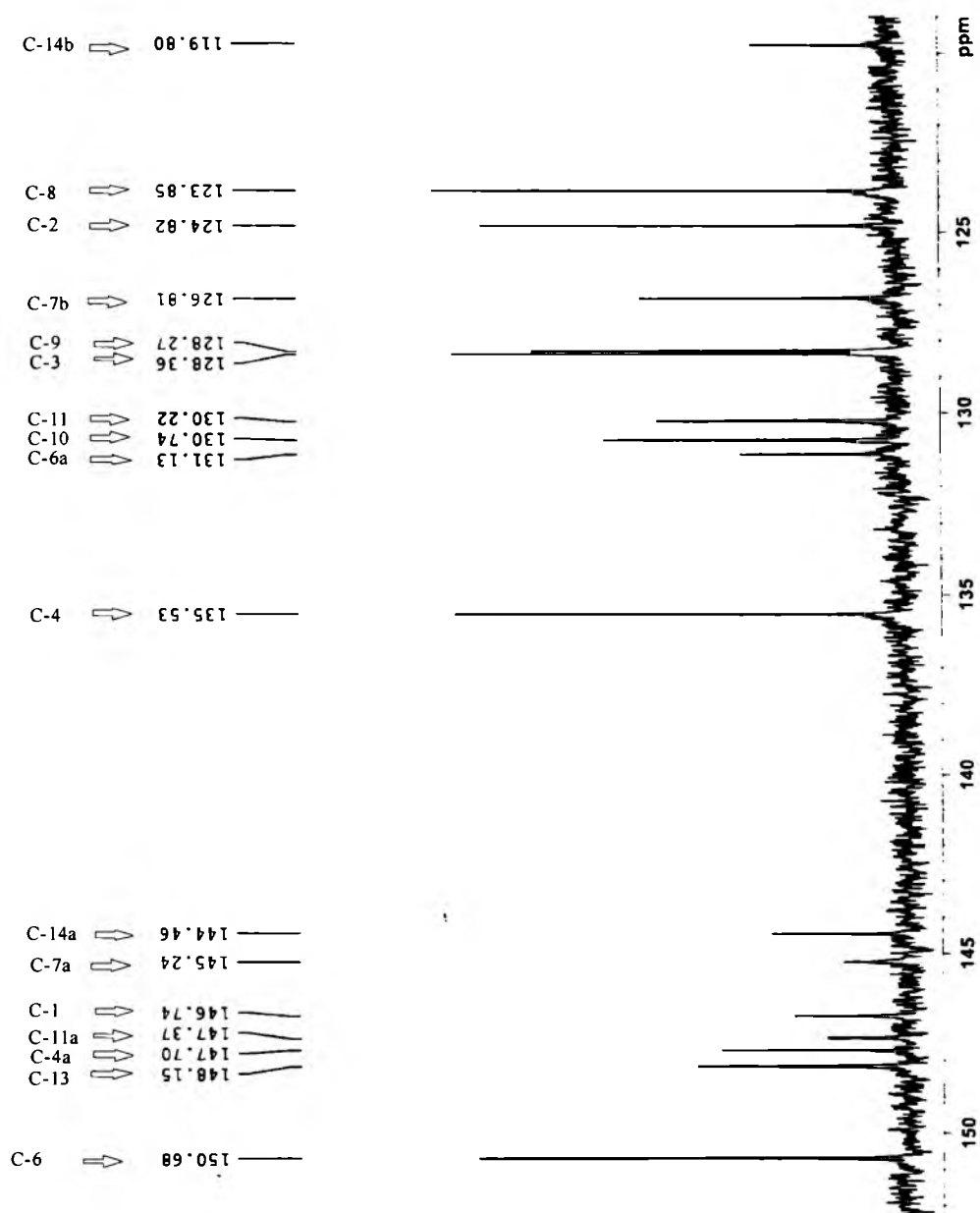




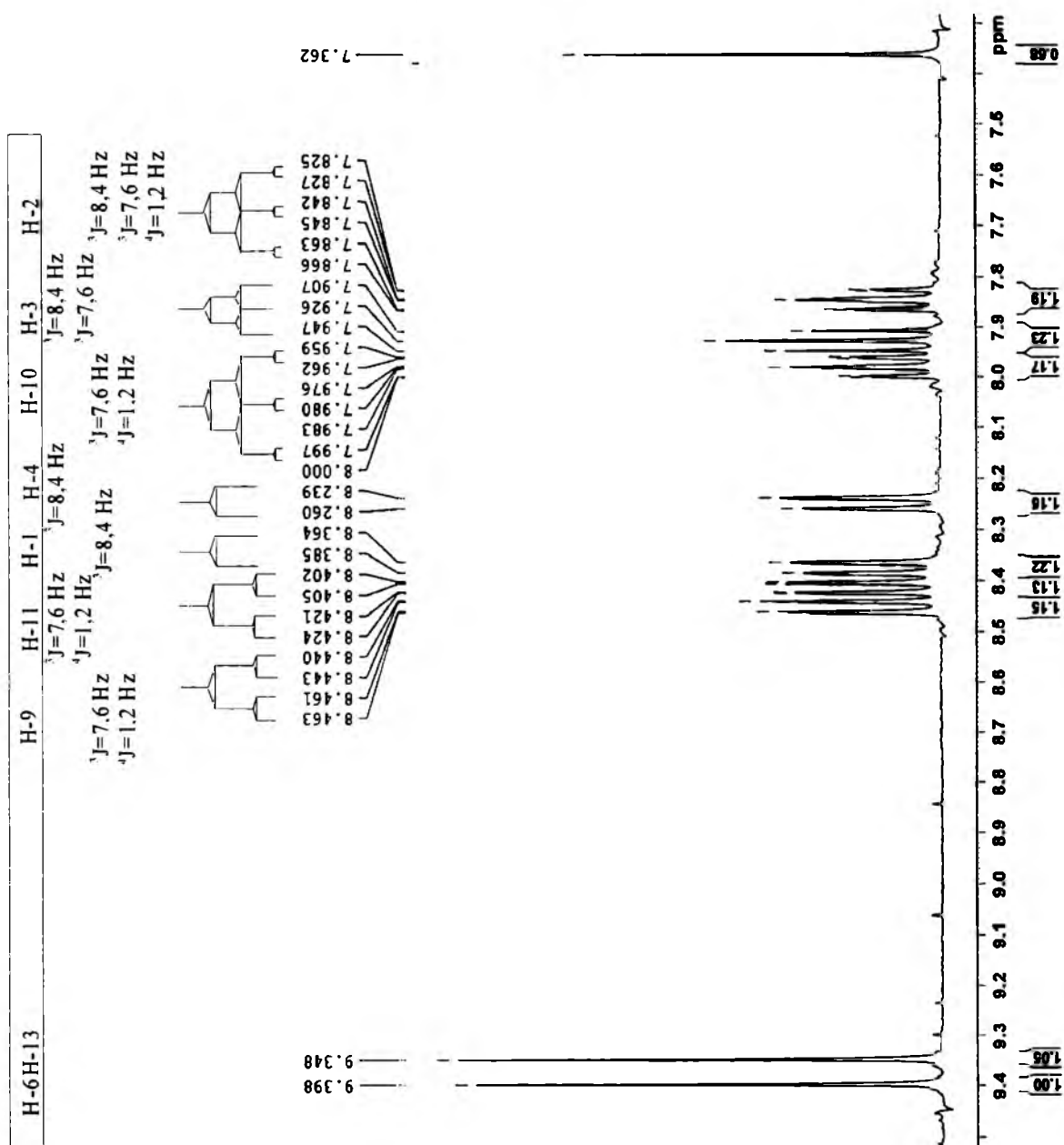
Załącznik 6. Widmo korelacyjne  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  cosy zarejestrowane dla 1-nitrotiochinantrenu **2b** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca  $-\text{TMS}$  ( $\delta=0,0$  ppm).



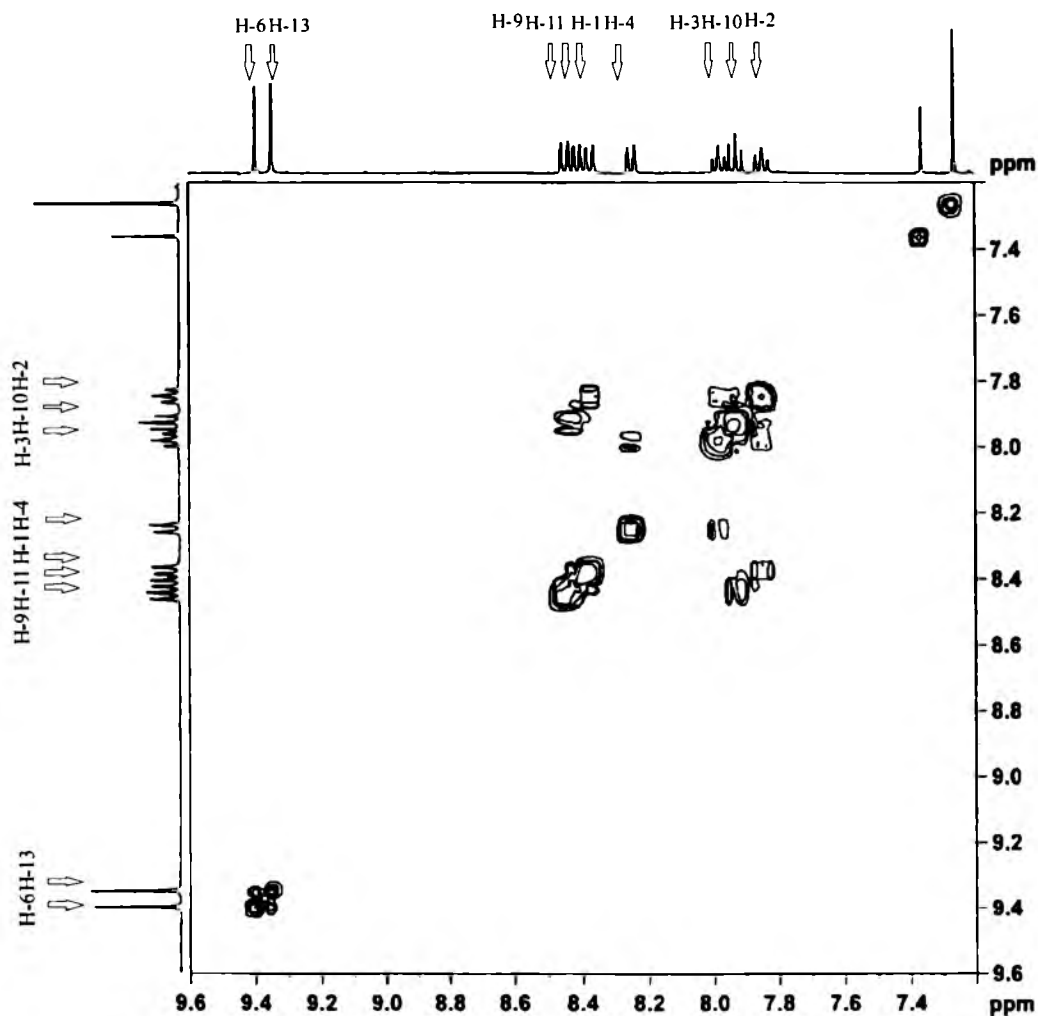
Załącznik 7. Widmo korelacyjne HMQC zarejestrowane dla 1-nitrotiochinantrenu **2b** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).



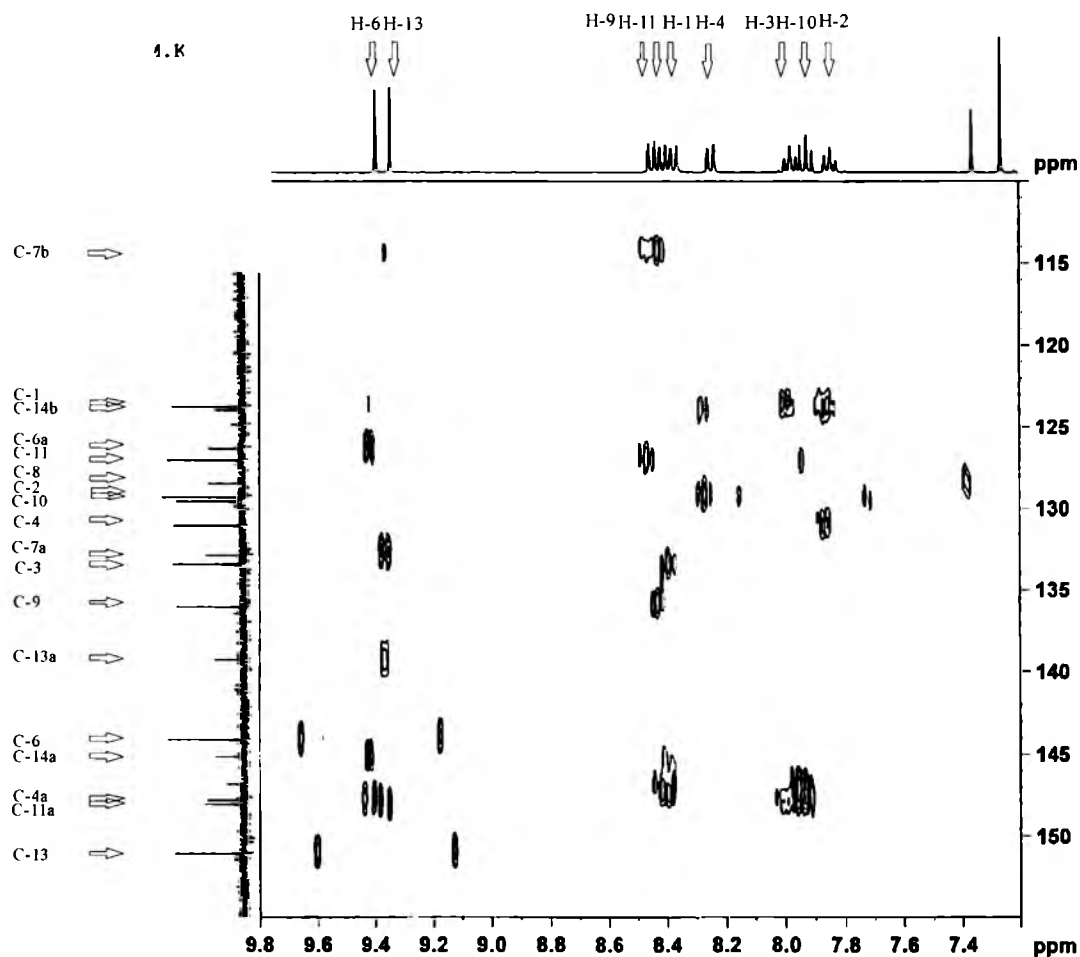
Załącznik 8. Widmo <sup>13</sup>C NMR zarejestrowane dla 1-nitroiochinantrenu **2b** w CDCl<sub>3</sub> przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS (δ=0,0 ppm).



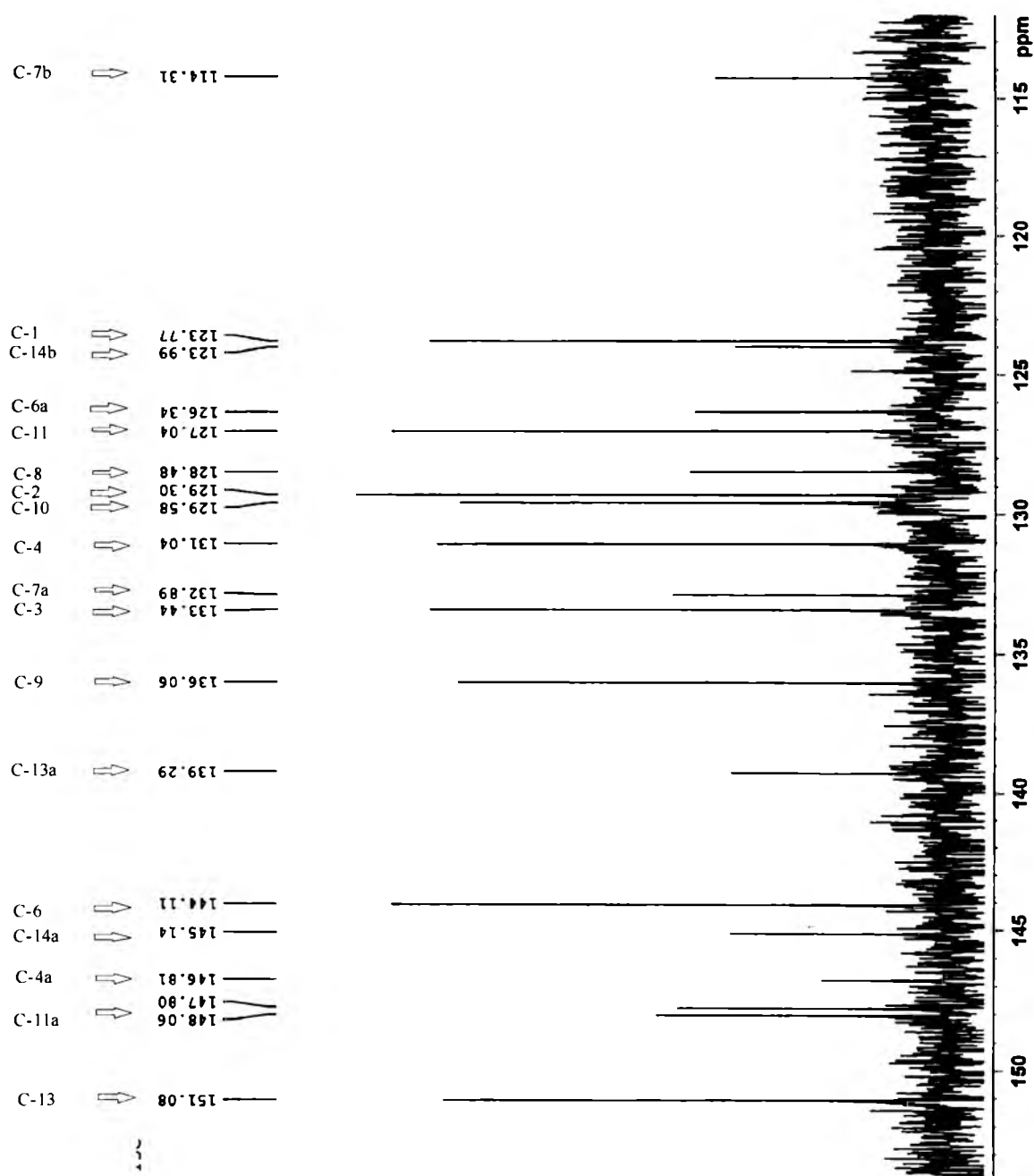
Załącznik 9. Widmo  $^1\text{H}$  NMR (obszar aromatyczny) zarejestrowane dla 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).



Załącznik 10. Widmo korelacyjne  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY zarejestrowane dla 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca –TMS ( $\delta=0,0$  ppm).



Załącznik 11. Widmo korelacyjne HMQC zarejestrowane dla 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca  $-\text{TMS}$  ( $\delta=0,0$  ppm).



Załącznik 12. Widmo  $^{13}\text{C}$  NMR zarejestrowane dla 7,7-ditlenku 8-nitrotiochinantrenu **12i** w  $\text{CDCl}_3$  przy 400 MHz, wobec wzorca  $-\text{TMS}$  ( $\delta=0,0$  ppm).

4-SUBSTITUTED 3-METHYLSULFANYL-5-, 6-, AND 8-NITRO-  
QUINOLINES FROM NITRO DERIVATIVES OF 4-SUBSTITUTED  
3'-METHYLSULFINYL-3,4'-DIQUINOLINYL SULFIDES <sup>#</sup>

Magdalena Kosiecka <sup>a)</sup>, Andrzej Maślankiewicz <sup>a)</sup>,\* and Maria J.  
Maślankiewicz, <sup>b)</sup>

<sup>a)</sup> Department of Organic Chemistry, The Medical University of Silesia  
Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland

<sup>b)</sup> Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna Str. 9, 40-006  
Katowice, Poland

E-mail: maslankiewicz@slam.katowice.pl

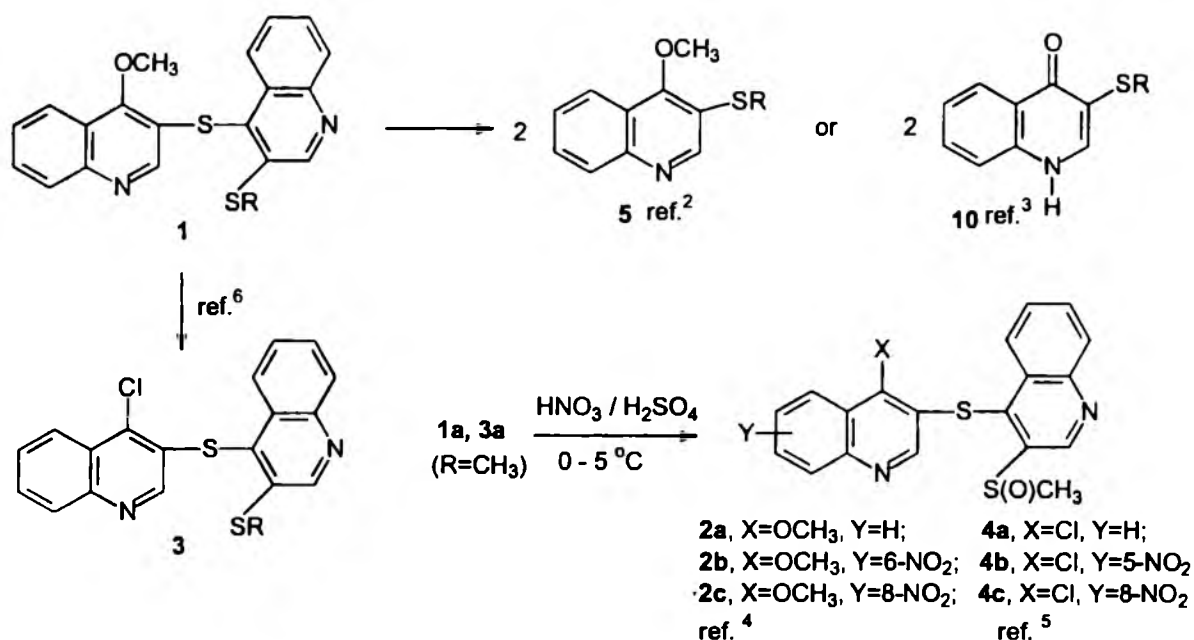
**Abstract**—Potassium phenoxide reacted with 4-substituted 3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinyll sulfides (**1** or **3**) at the substituent at the C4 position. 3'-Methylsulfanyl group promotes nucleophilic substitution of 4'-quinolinyll sulfur bond in sulfoxides (**2**) and (**4**) in which case, after treatment with potassium phenoxide, it led to 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**9**) and 4-substituted 3-quinolinethiolates (**5A**, **6A** or **7A**), trapped by methylation to form 4-substituted 3-methylsulfanylquinolines (**5a**), (**6a**) and (**7a**) or their 5-, 6- and 8-nitro derivatives (**5b,c**), (**6b,d**) and (**7b,d**), respectively. Synthesis of 5-, 6- and 8-nitro-3-methylsulfanyl-4(1*H*)-quinolinones (**10b,c,d**) was described.

## INTRODUCTION

3,4'-Diquinolinyll sulfides of types (**1**) and (**3**) are easy available from thioquinanthrene (**12**) (the main quinoline sulfurization product).<sup>1-3</sup> Two types of transformations of compounds (**1**) and (**3**) were then elaborated. At first, the reactions of 3,4'-diquinolinyll sulfides (**1**) with sodium and potassium alkoxides led to the formation of 4-alkoxy-3-alkylsulfanylquinolines of type (**5**) <sup>2</sup> or to 3-alkylsulfanyl-4(1*H*)-quinolinones (**10**) <sup>4</sup> as the final products. Then, the treatment of compounds (**1**) or (**3**) with a nitrating mixture led to 6- and 8- or 5- and 8-nitro-3'-methylsulfanyl 3,4'-diquinolinyll sulfides (**2b,c**) <sup>5</sup> or (**4b,d**), <sup>6</sup> respectively (Scheme 1). It was of our interest to combine the above reactions and consider them a source of the title nitro derivatives of 4-substituted 3-methylsulfanylquinolines (**5**) or (**6**). (Scheme 4)



Scheme 1



## RESULTS AND DISCUSSION

The cleavage of 4-methoxy-3'-alkylsulfanyl 3,4'-diquinolinylnyl sulfides (**2**) with sodium methoxide proceeded smoothly and gave the expected final products: 4-methoxy-3-methylsulfanylquinoline (**5a**) and 4-methoxy-3-alkylsulfanylquinolines.<sup>7</sup> However, the same reaction of nitro derivatives (**2b,c**) led to a complex mixture. Looking for more selective or milder *O*-nucleophile, we use the reactions of  $\gamma$ -quinolinylnyl sulfides with potassium phenoxide, although no reaction of thioquinanthrene (**12**) with sodium phenoxide (DMF/ 150 °C / 5h) was observed. At first, we decided to study the behavior of 3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinylnyl sulfides (**1a**) and (**3**) in the reaction with potassium phenoxide considering them the reference systems for the same treatment of 3'-methylsulfanyl derivatives (**2**) and (**4**) discussed below. It was found that phenoxide anion caused mainly *O*-demethylation of 4-methoxy 3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinylnyl sulfide (**1a**) (DMSO, 1.5 h, 70 °C) to form anisole (40 %) and potassium salts (**8A**), after neutralization characterized as quinolinone (**8**) (55 %) (Scheme 2, route *a*). The competitive pathway (route *b*) leading finally to 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) and 4-methoxy-3-methylsulfanylquinoline (**5a**) was observed in a much less extent (*ca.* 4 %). The products were accompanied by non-consumed sulfide (**1a**) (36%). As presented in Scheme 3, the action of phenoxide anion converts the molecule of 4-chloro-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinylnyl sulfide (**3**) into 4-phenoxy derivative (**11**) in high yield, the competitive reaction at C4' (route *b*) was observed in *ca.* 5 % only. Attempted *de-chloro-phenoxylation* of 4-chloroquinoline (**3**) with potassium phenoxide in boiling phenol proceeded with the cleavage of 4'-quinolinylnyl-sulfur bond and led to 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) and thioquinanthrene (**12**).



Literature review reveals that the sulfinyl group activates the nucleophilic aromatic substitution in the *ortho* and *para* positions,<sup>7-10</sup> therefore the action of phenoxide anion towards 3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**2a,b,c**) and (**4a,b,d**) should cause the expected *phenoxy-desulfidation* at  $\gamma$ -quinoliny-sulfur C4' bonds, as discussed in details below. (Scheme 4)

In the case of 4-methoxy-3'-methylsulfinyl derivative (**2a**) (3 mol equiv. of potassium phenoxide, DMSO, rt, 20 min) the reaction ran in a typical fashion to form 4-phenoxy-3-methylsulfinylquinoline (**9**) and 4-methoxy-3-quinolinethiolate (**5A**). After dilution with aqueous sodium hydroxide, the neutral compound (**9**) was isolated by filtration or extraction, but thiolate (**5A**) was trapped by methylation to **5a**. The same treatment of the mixture of nitro derivatives (**2b**) and (**2c**) afforded the mixture of 6- and 8-nitro-4-methoxy-3-methylsulfanylquinolines (**5c**) and (**5d**). The latter was easier separated by chromatography than the starting mixture of 6- and 8-nitro-4-methoxy-3,4'-diquinoliny sulfides (**2b**) and (**2c**).

When the mixture of 4-chloro-5-nitro- and 4-chloro-8-nitrodiquinoliny sulfides (**4b**) and (**4d**) was treated with potassium phenoxide (2-4 mol equiv.) (DMSO, rt), an exothermic reaction was observed. The neutral product (**9**) was isolated as above, but after methylation of the aqueous DMSO layer the mixture of 4-chloro-5-nitro- and 4-chloro-8-nitro-3-methylsulfanylquinolines (**6b**) and (**6d**) and 4-phenoxy-5- and 8-nitro-3-methylsulfanylquinolines (**7b**) and (**7d**) was obtained. Its composition could be evaluated by means of <sup>1</sup>H NMR spectra based on the intensity of H-2 and CH<sub>3</sub>S proton signals. We were able to divide this mixture by chromatography only into the fraction with higher R<sub>f</sub> value [8-nitro isomers (**6d**) and (**7d**)] and the fraction with lower R<sub>f</sub> value [5-nitro isomers (**6b**) and (**7b**)] but not to individual components. To simplify the composition of mixture of nitro-3-methylsulfanylquinolines (**6**) and (**7**), the mixture was subjected to the reaction with potassium phenoxide (DMSO, 40 °C, 0.5 h). It caused the *phenoxy-de-chlorination* of 4-chloroquinolines (**6b**) and (**6d**) to 4-phenoxyquinolines (**7b**) and (**7d**) and converted the starting four-component mixture into the two-component mixture of 4-phenoxyquinolines (**7b**) and (**7d**). The latter could be separated by chromatography into individual compounds (**7b**) and (**7d**). In search for 4-chloro-3-methylsulfanyl-8-nitroquinoline (**6d**) we treated 4-methoxyquinoline (**5d**) with phosphorous oxychloride which gave the expected 4-chloroquinoline (**6d**) (88 %). (Scheme 5) Furthermore, the reaction of **6d** with potassium phenoxide afforded 3-methylsulfanyl-4-phenoxy-8-nitroquinoline (**7d**) (89 %). Similar reaction sequence permits to synthesize the 6-nitro isomers (**6c**) and (**7c**). The identification of 4-chloro-5-nitro-3-methylsulfanylquinoline (**6b**) was troublesome. Attempted hydrolysis of **6b** in the mixture with **7b** with hot hydrobromic acid failed. However, treatment of the mixture of **6b** and **7b** (i.e. the above-mentioned fraction with lower R<sub>f</sub> value) with boiling 80% acetic acid caused hydrolysis of 4-chloroquinoline (**6b**) to 4-quinolinone (**10b**) leaving 4-phenoxyquinoline (**7b**) unaffected. It allows isolation of 5-nitro-3-methylsulfanyl-4(1*H*)-quinolinone (**10b**) which was chlorinated with phosphorous oxychloride to 4-chloro-5-nitroquinoline (**6b**). All interconversions among

Scheme 4

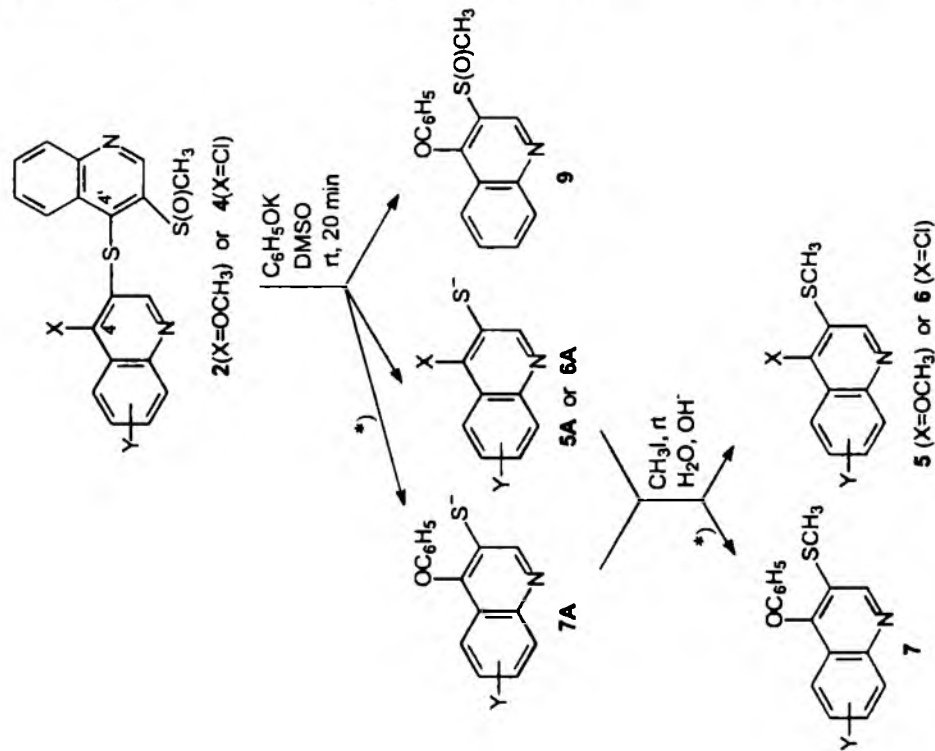


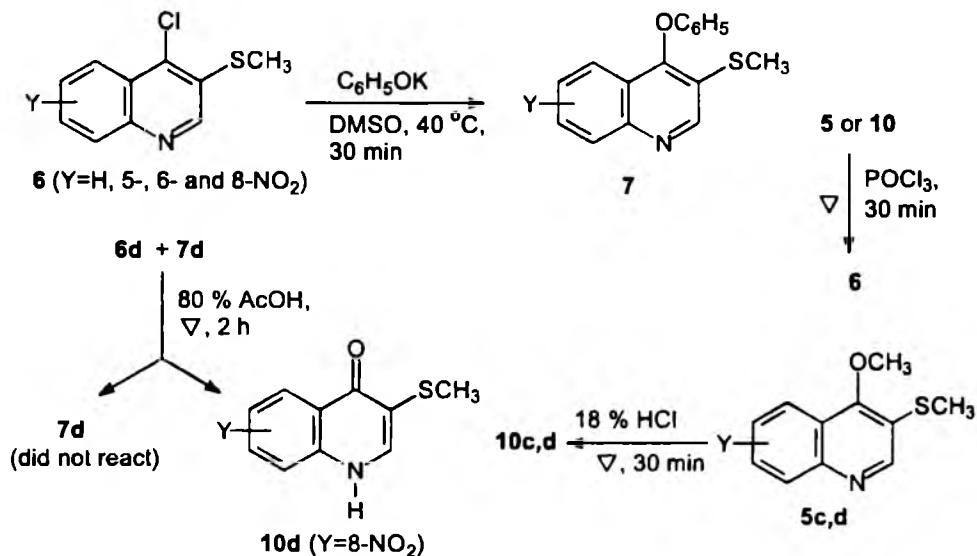
Table. Preparation of 4-substituted 3-methyl/sulfonylquinolines (5, 6, 7) from 3'-methyl/sulfonyl-3,4'-diquinolyl sulfides (2) or (4)

No	Substrate(s)	Products, yield [%]
1		5a (87 %) +  9 (88 %)
2 [a]	 	5c (87 %) [c] + 9 (92 %) 5d (89 %) [c]
3		6a (88 %) + 9 (90 %) 7a (ca. 1 %) [d]
4 [b]	 	6b (56 %) [c, d] +  7b (30 %) [c, d] + 9 (91 %) 6d (21 %) [c, d] +  7d (57 %) [c, d]

[a] Mixture of 2b and 2c in the ratio 3:2 was used. [b] Mixture of 4b and 4d in the ratio 2:1 was used. [c] Yield was calculated with respect to the content of 5-, 6- or 8-nitro isomer in the starting mixture. [d] The ratio 6b : 6d : 7b : 7d ~ 1.96 : 0.36 : 1.05 : 1 was evaluated by means of <sup>1</sup>H NMR spectra based on the intensity of H-2 and CH<sub>3</sub>S proton signals. [e] Detected in mother liquor after recrystallization of 6a.

4-substituted 3-methylsulfanylnquinolines (5), (6), (7) and (10) were collected in Scheme 5.

Scheme 5



## CONCLUSIONS

The molecules of 4-substituted 3'-methylsulfanyl- and 3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**1**, **2**, **3**, **4**) contain two *aza*-activated bonds at  $\gamma$ -quinoliny carbons C4 and C4' both formally being susceptible to the action of nucleophile. Contrary to the reactions with alkoxide anions,<sup>2</sup> the reaction of phenoxide anion with 3'-methylsulfanyl derivatives (**1**) and (**3**) takes place mainly at the substituent at C4 to give potassium salt of 4(1*H*)-quinolinone (**8A**) or 4-phenoxy derivative (**11**), respectively. In both reactions (Schemes 2 and 3) the skeleton of 3,4'-diquinoliny sulfide remains almost unaffected.

Due to the strong electron attracting properties, the 3'-methylsulfinyl substituent significantly activates the nucleophilic displacement at the *ortho* position and therefore C4' quinoliny-sulfur bond in 3'-methylsulfinyl derivatives (**2**) and (**4**) appears to be more sensitive to the action of potassium phenoxide. It led to the splitting of the skeleton of 3,4'-diquinoliny sulfide in the molecules of compounds (**2**) and (**4**) to 4-phenoxy-3-methylsulfinylquinoline (**9**) and 4-substituted 3-quinolinethiolates (**5A**, **6A** or **7A**), trapped by methylation to form of 4-substituted 3-methylsulfanylnquinolines (**5a**), (**6a**) and (**7a**) or their 5-, 6- and 8-nitroderivatives (**5b,c**), (**6b,d**) and (**7b,d**).

## EXPERIMENTAL

Melting points were taken in open capillary tubes and are uncorrected.  $^1\text{H}$  NMR spectra were recorded on a Bruker spectrometer at 400 MHz in deuteriochloroform or in hexadeuterodimethyl sulfoxide solutions with tetramethylsilane ( $\delta$  0.0 ppm) as internal standard. EI MS spectra were determined on a Finnigan Mat 95 spectrometer at 70 eV and at a temperature of 80-100  $^\circ\text{C}$ . IR spectra were recorded with a Magma – IR 500 (Nicolet) spectrometer in potassium bromide pellets. TLC analyses were performed employing

Merck's silicagel 60 F<sub>254</sub> plates and a solution of chloroform-ethanol (19 : 1, v/v) as an eluent (system I) or Merck's aluminium oxide 60 F<sub>254</sub> neutral (type E) plates using mixture of chloroform - ethanol (19 : 1, or 10 : 1, v/v) as an eluent (system II).

Potassium phenoxide was prepared from potassium hydroxide and phenol according to the reported data.<sup>11</sup> 4-Substituted 3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**1a**) (R=CH<sub>3</sub>),<sup>2</sup> (**3a**) (R=CH<sub>3</sub>)<sup>6</sup> and 6- and 8- or 5- and 8-nitro-3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**2b**) + (**2c**)<sup>4</sup> and (**4b**) + (**4d**)<sup>5</sup> were prepared as described previously. The crude mixture (**2b**) + (**2c**) or (**4b**) + (**4d**) (1 g) was purified by dissolution in hot chloroform (10 mL), hot filtration of the insoluble material and evaporation of the solvent. In this form the above mixture exhibited mainly the presence of nitro isomers (**2b**) + (**2c**) or (**4b**) + (**4d**), and was used in the reactions with potassium phenoxide.

#### Reaction of 4-methoxy-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinoliny sulfide (**1a**) with potassium phenoxide

A mixture of 3,4'-diquinoliny sulfide (**1a**) (1.09 g, 3 mmol), 1.21 g (9 mmol) of potassium phenoxide and 15 mL of DMSO was stirred at 70 °C for 1.5 h and then cooled down to rt. It was next poured into 30 mL of 5% aqueous sodium hydroxide. The solid was filtered off, washed with water and dried on air. It was then separated by chromatography (SiO<sub>2</sub>, chloroform : ethanol, 30 : 1, v/v) to give 0.4 g (36.7 %) of the non-converted substrate (**1a**) and 0.032 g (4 %) of 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**).

The filtrate was extracted with ether (3 x 10 mL), the extracts were dried with sodium sulfate and finally concentrated to give 0.13 g (40 %) of anisole. The alkaline aqueous DMSO layer was methylated on stirring with 0.06 mL (1 mmol) of methyl iodide within 30 min. The mixture was extracted with chloroform (3 x 5 mL), the extracts were dried with sodium sulfate. The solvent was distilled off and the residual volatile material was removed from boiling water bath under vacuum to give the oily material containing mainly 4-methoxy-3-methylsulfanylquinoline (**5a**) (0.025 g, ca. 4 %).

The aqueous DMSO layer was neutralized with 10 % hydrochloric acid at rt to precipitate 0.58 g (55 %) of quinolinone (**8a**) with mp 278-280 °C (DMF), lit.,<sup>2</sup> mp 278-280 °C.

#### Reaction of 4-chloro-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinoliny sulfide (**3a**) with potassium phenoxide

a) in DMSO solution leading to 4-phenoxy-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinoliny sulfide (**11**)

A solution of sulfide (**3a**) in DMSO was prepared by heating sulfide (**3a**) (1.1 g, 3 mmol) in DMSO (15 mL) at 70 °C for 15 min. It was then cooled down to 40 °C. In the same manner was prepared the solution of potassium phenoxide (1.2 g, 9 mmol) in DMSO (4 mL). A solution of potassium phenoxide was added into the solution of sulfide (**3a**) and the mixture was stirred at 40-45 °C for 1 h. It was then cooled down to rt and poured into 60 mL of 15 % aqueous sodium hydroxide. The solid was filtered off, triturated with 2 mL of cold ethanol and dried on air to give the crude product. It was recrystallized from benzene to give

1.15 g (90 %) of pure 4-phenoxy-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinyl sulfide (**11**) with mp 130-132 °C. Mother liquors were concentrated to dryness, the residue was subjected to chromatographic separation (SiO<sub>2</sub>, chloroform : ethanol, 30:1, v/v) which gave 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) (40 mg, 5%) and sulfide (**11**) (55 mg, 4 %).

Aqueous DMSO filtrate was methylated with 0.03 mL (0.5 mmol) of methyl iodide to give 20 mg of the mixture of 4-chloro-3-methylsulfanylquinoline (**6a**) and 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) in the ratio 1 : 1 as concluded from the <sup>1</sup>H NMR spectra.

b) in boiling phenol

A mixture of 4-chloro-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinyl sulfide (**3a**) (370 mg, 1 mmol), potassium phenoxide (130 mg, 1 mmol) and 600 mg of phenol was stirred at 185 °C for 6 h. It was then cooled to rt and treated with 25 mL of 5 % aqueous sodium hydroxide. The resulting mixture was stirred with 25 mL of methylene chloride for 10 min and the solid [thioquinanthrene (**12**)] was filtered off. The solid was washed with water and dried on air to give 150 mg (94 %) of the chromatographically homogenous yellow material with mp 314-315 °C being identical with thioquinanthrene (**12**), lit., <sup>1</sup> mp 314-315 °C.

The filtrate was separated and the organic layer was dried over sodium sulfate. The solvent was removed to give 240 mg (90 %) of 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) with mp 136-138 °C.

#### Synthesis of 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) from 4-chloro-3-methylsulfanylquinoline (**6a**) in boiling phenol

A mixture of 4-chloro-3-methylsulfanylquinoline (**6a**) (210 mg, 1 mmol), potassium phenoxide (130 mg, 1 mmol) and 360 mg of phenol was stirred at 185 °C for 2 h. It was then cooled down to rt, treated with 15 mL of 5 % aqueous sodium hydroxide and the mixture was stirred with 15 mL of methylene chloride for 5 min. Organic layer was separated and dried over sodium sulfate. The solvent was distilled off to give 267 mg of 4-phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**) with mp 133-135 °C. It was recrystallized from ethanol to give pure product (**7a**) (96 %).

The same treatment of 8-nitro-4-chloro-3-methylsulfanylquinoline (**6d**), or the mixture of **6b**, **6d**, **7b**, **7d** led to black insoluble polymeric products accompanied by some amounts of non-converted substrates.

#### 4-Phenoxy-3-methylsulfanylquinoline (**7a**)

mp 139-140 °C (ethanol). EIMS (70 eV) (m/z): 267 (M<sup>+</sup>, 100). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.83-6.87 (m, 2H, H<sub>ortho-phenyl</sub>), 7.06-7.11 (m, 1H, H<sub>para-phenyl</sub>), 7.28-7.33 (m, 2H, H<sub>meta-phenyl</sub>), 7.50-7.55 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.70-7.76 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 7.90-7.94 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.22-8.25 (m, 1H, H<sub>arom</sub>), 8.93 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NOS: C 71.88; H 4.90; N 5.24; S 11.99. Found: C 71.72; H 5.04; N 5.11; S 11.64.

#### 4-Phenoxy-3'-methylsulfanyl-3,4'-diquinolinyl sulfide (**11**)

mp 134-135 °C (ethanol). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ: 2.58 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.70-6.73 (m, 2H, H<sub>ortho-phenyl</sub>), 7.02-

7.06 (m, 1H,  $H_{para\text{-phenyl}}$ ), 7.19-7.24 (m, 2H,  $H_{meta\text{-phenyl}}$ ), 7.42-7.51 (m, 2H,  $H_{arom.}$ ), 7.60-7.67 (m, 2H,  $H_{arom.}$ ), 7.79-7.82 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 8.03-8.06 (m, 2H,  $H_{arom.}$ ), 8.27-8.29 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 8.43 (s, 1H, H-2'), 8.73 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{25}H_{18}N_2OS_2$ : C 70.40, H 4.25, N 6.57, S 15.03. Found: C 70.25, H 4.20, N 6.67, S 14.93.

#### Reaction of 4-substituted 3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (2 or 4) with potassium phenoxide

3,4'-Diquinoliny sulfide (1 mmol) (**2a**) or (**4a**) or a mixture of 3,4'-diquinoliny sulfides (**2b,2c**) or (**4b,4d**) (total amount, 1 mmol) was added at rt to 8 mL of DMSO and then on stirring, 0.4 g (3 mmol) of potassium phenoxide was introduced in one portion. The mixture was stirred for 20 min at rt and then poured into 15 mL of 5% aqueous sodium hydroxide.

4-Phenoxy-3-methylsulfinylquinoline (**9**) was filtered off. The residual part of **9** was extracted with chloroform (3 x 5 mL). The solid and extracts were combined, the solution was dried with sodium sulfate. The solvent was then distilled off to give crude **9**. It was recrystallized from ethanol.

Aqueous DMSO solution was methylated on stirring (30 min) with 0.066 mL (1.1 mmol) of methyl iodide. 4-Methoxy-3-methylsulfonylquinoline (**5a**) was extracted with chloroform (3 x 5 mL) and then isolated and purified as described previously.<sup>6</sup>

The precipitates containing the mixtures of 3-methylsulfonylquinolines: [(**5c**) + (**5d**)], [(**6a**) + (**7a**)] and [(**6b**) + (**6d**) + (**7b**) + (**7d**)] [for details see Table] were filtered off and air-dried to give the first crop (*ca.* 200-220 mg) of the products. The filtrates were extracted with chloroform (2 x 5 mL). The extracts were treated in a typical manner to give the second crop (~20 mg) of the mixture of 3-methylsulfonyl quinolines mentioned above. Both crops were combined and subjected to chromatographic separation ( $SiO_2$ , chloroform : ethanol, 30 : 1, v/v). The mixture of 4-methoxyquinolines (**5c**) + (**5d**) [Table, No. 2] could be separated into individual components.

Chromatographic separation ( $SiO_2$ , chloroform : ethanol, 50:1, v/v) of the mixture of 4-chloroquinolines (**6b**, **6d**) and 4-phenoxyquinolines (**7b**, **7d**) [Table, No. 4] gave only the fraction with higher  $R_f$  value [8-nitro isomers (**6d**) and (**7d**)] and the fraction with lower  $R_f$  value [5-nitro isomers (**6b**) and (**7b**)].

#### 4-Phenoxy-3-methylsulfinylquinoline (**9**)

mp 111-113 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.87 (s, 3H,  $CH_3$ ), 6.87-6.89 (m, 2H,  $H_{ortho\text{-phenyl}}$ ), 7.11-7.15 (m, 1H,  $H_{para\text{-phenyl}}$ ), 7.31-7.35 (m, 2H,  $H_{meta\text{-phenyl}}$ ), 7.51-7.55 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 7.80-7.84 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 7.84-7.86 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 8.24-8.26 (m, 1H,  $H_{arom.}$ ), 9.41 (s, 1H, H-2). IR (KBr pellet):  $\nu_{SO}$ =1060  $cm^{-1}$ . *Anal.* Calcd for  $C_{16}H_{13}NO_2S$ : C 67.84; H 4.59; N 4.95; S 11.30. Found: C 67.72; H 5.04; N 5.01; S 11.02.

#### 4-Methoxy-3-methylsulfonyl-6-nitroquinoline (**5c**)

mp 162-163 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.61 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 4.24 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 8.17 (d, 1H,



$J=9.2$  Hz, H-8), 8.42 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz, H-7), 8.96 (s, 1H, H-2), 9.04 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, H-5). *Anal.* Calcd for  $C_{11}H_{10}N_2O_3S$ : C 52.79; H 4.03; N 11.19; S 12.81. Found: C 52.42; H 4.14; N 11.49; S 12.82.

#### 4-Methoxy-3-methylsulfanyl-8-nitroquinoline (5d)

mp 78-79 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.60 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 4.15 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 7.61 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=8.5$  Hz, H-6), 7.99 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-7), 8.30 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-5), 8.95 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{11}H_{10}N_2O_3S$ : C 52.79; H 4.03; N 11.19; S 12.81. Found: C 52.76; H 4.05; N 11.97; S 13.09.

#### Preparation of 3-methylsulfanyl-4-phenoxyquinolines (7a, 7b, 7c, 7d) from

#### 4-chloro-3-methylsulfanylquinolines (6a, 6b, 6c, 6d) and potassium phenoxide in DMSO solution

A mixture of 4-chloroquinoline (6) (1 mmol) and 10 mL of DMSO was heated up to 40 °C and then 0.13 g (1 mmol) of potassium phenoxide was added. The mixture was stirred for 0.5 h at 40 °C. It was then cooled down to rt and poured into 5 % aqueous sodium hydroxide (10 mL). Phenoxyquinoline (7) was extracted with methylene chloride (3 x 5 mL). The extracts were dried with sodium sulfate and then the solvent was evaporated to give almost quantitatively 3-methylsulfanyl-4-phenoxyquinolines (7). Crude (7) was recrystallized from ethanol.

This procedure was applied for the transformation of the mixture of 5- and 8-nitro-4-chloro-3-methylsulfanylquinolines (6b), (6d) and 5- and 8-nitro-3-methylsulfanyl-4-phenoxyquinolines (7b), (7d) to the mixture of 5- and 8-nitro-3-methylsulfanyl-4-phenoxyquinolines (7b), (7d). The mixture of 7b and 7d was separated by column chromatography ( $SiO_2$ , chloroform ethanol, 50 : 1, v/v) into individual components.

#### 3-Methylsulfanyl-5-nitro-4-phenoxyquinoline (7b)

mp 139-141 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.51 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6.79-6.81 (m, 2H,  $H_{ortho-phenyl}$ ), 7.09-7.13 (m, 1H,  $H_{para-phenyl}$ ), 7.28-7.32 (m, 2H,  $H_{meta-phenyl}$ ), 7.62-7.64 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=1.1$  Hz, H-6), 7.69-7.73 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=8.4$  Hz, H-7), 8.27-8.29 (dd, 1H,  $J=8.4$  Hz,  $J=1.1$  Hz, H-8), 8.96 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ , C 61.53, H 3.87, N 8.97, S 10.26. Found: C 61.52; H 3.71; N 8.66; S 10.09.

#### 3-Methylsulfanyl-6-nitro-4-phenoxyquinoline (7c)

mp 167-169 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.57 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6.85-6.88 (m, 2H,  $H_{ortho-phenyl}$ ), 7.11-7.15 (m, 1H,  $H_{para-phenyl}$ ), 7.31-7.35 (m, 2H,  $H_{meta-phenyl}$ ), 8.24-8.26 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, H-8), 8.41-8.44 (dd, 1H,  $J=9.2$  Hz,  $J=2.5$  Hz, H-7), 8.85-8.86 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz, H-5), 9.05 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ , C 61.53, H 3.87, N 8.97, S 10.26. Found: C 61.45; H 3.72; N 8.76; S 10.10.

#### 3-Methylsulfanyl-8-nitro-4-phenoxyquinoline (7d)

mp 93-94 °C (ethanol).  $^1H$  NMR ( $CDCl_3$ ),  $\delta$ : 2.57 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 6.82-6.84 (m, 2H,  $H_{ortho-phenyl}$ ), 7.09-7.12 (m, 1H,  $H_{para-phenyl}$ ), 7.29-7.34 (m, 2H,  $H_{meta-phenyl}$ ), 7.52-7.56 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=8.5$  Hz, H-6), 7.97-

7.99 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-7), 8.09-8.11 (dd, 1H,  $J=8.5$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-5), 9.04 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{16}H_{12}N_2O_3S$ : C 61.53, H 3.87, N 8.97, S 10.26. Found: C 61.33, H 3.80, N 8.78, S 9.97.

**4-Chloro-3-methylsulfanyl-6- or 8-nitroquinolines (6b), (6d) from 4-methoxy-6- or 8-nitro-3-methylsulfanylquinolines (5b), (5d)**

A mixture of 4-methoxyquinoline (**5**) (0.25 g, 1 mmol), 0.2 g (1.5 mmol) of triethylamine hydrochloride and 2 mL (63 mmol) of phosphorus oxychloride was boiled for 0.5 h and then cooled to rt. The mixture was then treated with ice (12 g) and then neutralized with ammonia. The solid was filtered off, dried on air and recrystallized from ethanol to give 4-chloroquinoline (**6**) (0.24 g, 94 %).

The same procedure was applied for the transformation of 5-nitro-3-methylsulfanyl-4(1*H*)-quinolinone (**10b**) to 4-chloro-3-methylsulfanyl-5-nitroquinoline (**6b**).

**4-Chloro-3-methylsulfanyl-5-nitroquinoline (6b)**

mp 148-150 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.71 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7.69 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=8.3$  Hz, H7), 7.76 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-6), 8.26 (dd, 1H,  $J=8.3$  Hz,  $J=1.3$  Hz, H-8), 8.82 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{10}H_7N_2O_2\text{ClS}$ : C 47.16; H 2.77; N 11.00; S 12.59. Found: 46.95; H 2.81; N 10.87; S 12.39.

**4-Chloro-3-methylsulfanyl-6-nitroquinoline (6c)**

mp 164-166 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.73 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7.74-7.76 (d, 1H,  $J=9.2$  Hz, H-8), 8.42-8.45 (dd, 1H,  $J=9.2$  Hz,  $J=2.5$  Hz, H-7), 8.96 (s, 1H, H-2), 9.11-9.12 (d, 1H,  $J=2.5$  Hz, H-5). *Anal.* Calcd for  $C_{10}H_7N_2O_2\text{ClS}$ : C 47.16; H 2.77; N 11.00; S 12.59. Found: C 47.01; H 2.59; N 10.85; S 12.37.

**4-Chloro-3-methylsulfanyl-8-nitroquinoline (6d)**

mp 142-144 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.70 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 7.70 (dd, 1H,  $J=7.6$  Hz,  $J=8.5$  Hz, H6), 7.99 (dd, 1H,  $J=7.5$  Hz,  $J=1.1$  Hz, H-7), 8.39 (dd, 1H,  $J=8.5$  Hz,  $J=1.1$  Hz, H-5), 8.89 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $C_{10}H_7N_2O_2\text{ClS}$ : C 47.16; H 2.77; N 11.00; S 12.59. Found: C 46.98; H 2.67; N 10.91; S 12.40.

**3-Methylsulfanyl-5-nitro-4(1*H*)-quinolinone (10b)**

A mixture of 5-nitro-4-chloroquinoline (**6b**) and 4-phenoxy-5-nitroquinoline (**7b**) (0.33 g) [from chromatographic separation of the mixture of **6b**, **6d**, **7b** and **7d**] and 2 mL of 80% acetic acid was boiled for 3 h. After 45 min precipitation of yellow solid was observed. The volatile compounds were evaporated from water-bath under vacuum, then 2 mL of water was added and evaporated as above to dryness. The mixture was cooled down to rt and triturated with 2 mL of 5% aqueous sodium bicarbonate. The solid was filtered off, washed with water and dried on air. It was then boiled with chloroform (2 mL). Insoluble nitro-4-quinolinone (**10b**) was filtered off on hot and recrystallized from ethanol. Chloroform extract was concentrated to dryness to give 3-methylsulfanyl-5-nitro-4-phenoxyquinoline (**7b**) accompanied by small amount of 4-quinolinone (**10b**).

**3-Methylsulfanyl-5-nitro-4(1H)-quinolinone (10b)**

mp 300 °C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2.33 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.53-7.55 (dd, 1H, J=7.1 Hz, J=0.9 Hz, H-6), 7.73-7.78 (dd, 1H, J=7.1 Hz, J=8.4 Hz, H-7), 7.79 (dd, 1H, J=8.4 Hz, J=0.9 Hz, H-8), 8.04 (s, 1H, H-2), 12.5 (br, 1H, N-H). *Anal.* Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C 50.84; H 3.41; N 11.86; S 13.57. Found: C 50.75; H 3.24; N 11.80; S 13.35.

**3-Methylsulfanyl-6-nitro-4(1H)-quinolinone (10c)**

mp 300 °C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2.37 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.74-7.76 (d, 1H, J=9.2 Hz, H-8), 8.01 (s, 1H, H-2), 8.38-8.41 (dd, 1H, J=9.2 Hz, J=2.6 Hz, H-7), 8.85-8.86 (d, 1H, J=2.6 Hz, H-5), 12.59 (br, 1H, N-H). *Anal.* Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C 50.84; H 3.41; N 11.86; S 13.57. Found: C 50.69; H 3.34; N 11.79; S 13.29.

**3-Methylsulfanyl-8-nitro-4(1H)-quinolinone (10d)**

mp 230-235 °C (decomp). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>), δ: 2.35 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 7.53-7.55 (dd, 1H, J=8.0 Hz, J=8.0 Hz, H-6), 7.88-7.80 (d, 1H, J=6.1 Hz, H-2), 8.58-8.60 (d, J=8.0 Hz, H-5 or H-7), 8.66-8.68 (d, J=8.0 Hz, H-5 or H-7), 12.08 (br, 1H, N-H). *Anal.* Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S: C 50.84; H 3.41; N 11.86; S 13.57. Found: C 50.68; H 3.21; N 11.71; S 13.37.

**REFERENCES**

**# Part LXXXV in the Series of Azinyl Sulfides**

1. A. Maślankiewicz, *Polish J. Chem.*, 1985, **59**, 511.
2. A. Maślankiewicz and S. Boryczka, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1993, **112**, 519.
3. E. Bębenek, E. Chrobak, and A. Maślankiewicz, *Heterocycles*, 2003, **60**, 2065.
4. M. J. Maślankiewicz and A. Maślankiewicz, *J. Heterocycl. Chem.*, 1996, **33**, 1153.
5. M. J. Maślankiewicz, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **37**, 697.
6. A. Maślankiewicz and S. Boryczka, *J. Heterocycl. Chem.*, 1993, **30**, 1623.
7. M. Rudnik and A. Maślankiewicz, *Heterocycles*, 1999, **51**, 2731.
8. S. Oae and Y. H. Khim, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1967, **40**, 1716.
9. V. Cecchetti, A. Fravolini, R. Fringuelli, G. Mascellani, P. Pagella, M. Palmioli, G. Segre, and P. Terzi, *J. Med. Chem.*, 1987, **30**, 465.
10. V. Cecchetti, A. Fravolini, P. Pagella, A. Savino, and O. Tabarrini, *J. Med. Chem.*, 1993, **36**, 3449.
11. P. E. Weston and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1928, **50**, 865.

## PREPARATION AND OXIDATIVE-CHLORINATION SPLITTING OF NITRO DERIVATIVES OF 1,4-DITHIINO[2,3-C:5,6-C']DIQUINOLINE AS A SOURCE OF 4-SUBSTITUTED 5- AND 8-NITRO-3-QUINOLINESULFONIC ACID DERIVATIVES

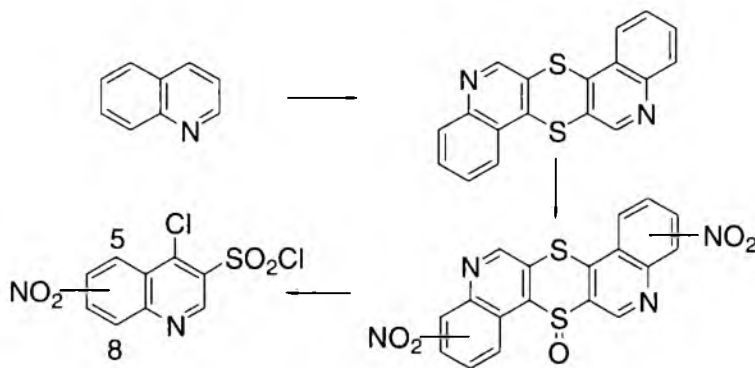
Elwira Chrobak,<sup>1</sup> Andrzej Maślankiewicz,<sup>1</sup> Magdalena Chyćko,<sup>1</sup> Leszek Skrzypek,<sup>1</sup> Małgorzata Szmielew,<sup>1</sup> Maria J. Maślankiewicz,<sup>2</sup> Joachim Kusz,<sup>3</sup> and Maciej Zubko<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Organic Chemistry, Medical University of Silesia, Sosnowiec, Poland

<sup>2</sup>Institute of Chemistry, University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>3</sup>Institute of Physics, University of Silesia, Katowice, Poland

### GRAPHICAL ABSTRACT



**Abstract** Treatment of 1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline (a thioquinanthrene) (**1a**) with an excess of nitrating mixture (0 °C, 14 days) led to a mixture of mono- and dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2b–e** and **2f–h**. This mixture was: (i) reduced to a mixture of mono- and dinitrothioquinanthrenes **1b–e**, or (ii) oxidatively chlorinated with a gaseous chlorine/80% acetic acid/hydrochloric acid system to a mixture of 4-chloro-3-chlorosulfonylquinoline **3a** and its 5- and 8-nitroderivatives **3b** and **3d**. Sulfochlorides **3a–d** were independently synthesized from 3,4'-diquinolinylnyl sulfides **4** and converted to the respective 4-dimethylamino-3-quinoline-*N,N*-dimethylsulfonamides **9a–d**.

**Keywords** 1,4-Dithiins; quinolines nitration; quinolinylnyl sulfoxides; oxidative chlorination; quinolinesulfonyl chlorides

Received 5 February 2012; accepted 24 March 2012.

This work was supported by the Medical University of Silesia, Poland, Grant No KNW-1-073/P/1/0.

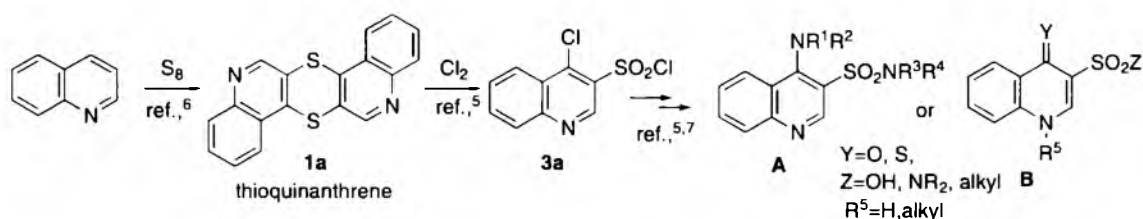
# Part CXXX in the series of Azinyl Sulfides

Address correspondence to Andrzej Maślankiewicz, Department of Organic Chemistry, Medical University of Silesia, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland. E-mail: maslankiewicz@sum.edu.pl

## INTRODUCTION

Nitroquinolines may be of interest for two reasons. First, directly, because introduction of a nitro substituent into the quinoline molecule induces a significant increase in the biological activity of quinolines as antibacterial<sup>1</sup> or antitumor<sup>2</sup> agents. Second, indirectly, since nitro derivatives of quinoline may be used for preparation of other substituted quinolines, both with<sup>3</sup> nitro and without the nitro group.<sup>4</sup>

The aim of this paper is to extend previous findings on double 3,4-functionalization of quinoline *via* thioquinanthrene (**1a**), i.e., 1,4-dithiino[2,3-*c*:5,6-*c'*]diquinoline (see Scheme 1) as a source of new 5- or 8-nitro 3,4-disubstituted quinolines. Oxidative chlorination of thioquinanthrene (**1a**) resulted directly in 4-chloro-3-chlorosulfonylquinoline (**3a**) (with 80% yield),<sup>5</sup> which could be applied for the preparation of numerous 4-substituted 3-thioquinolines of types **A** and **B**.<sup>5,7</sup> (see Scheme 1, ref., 6)



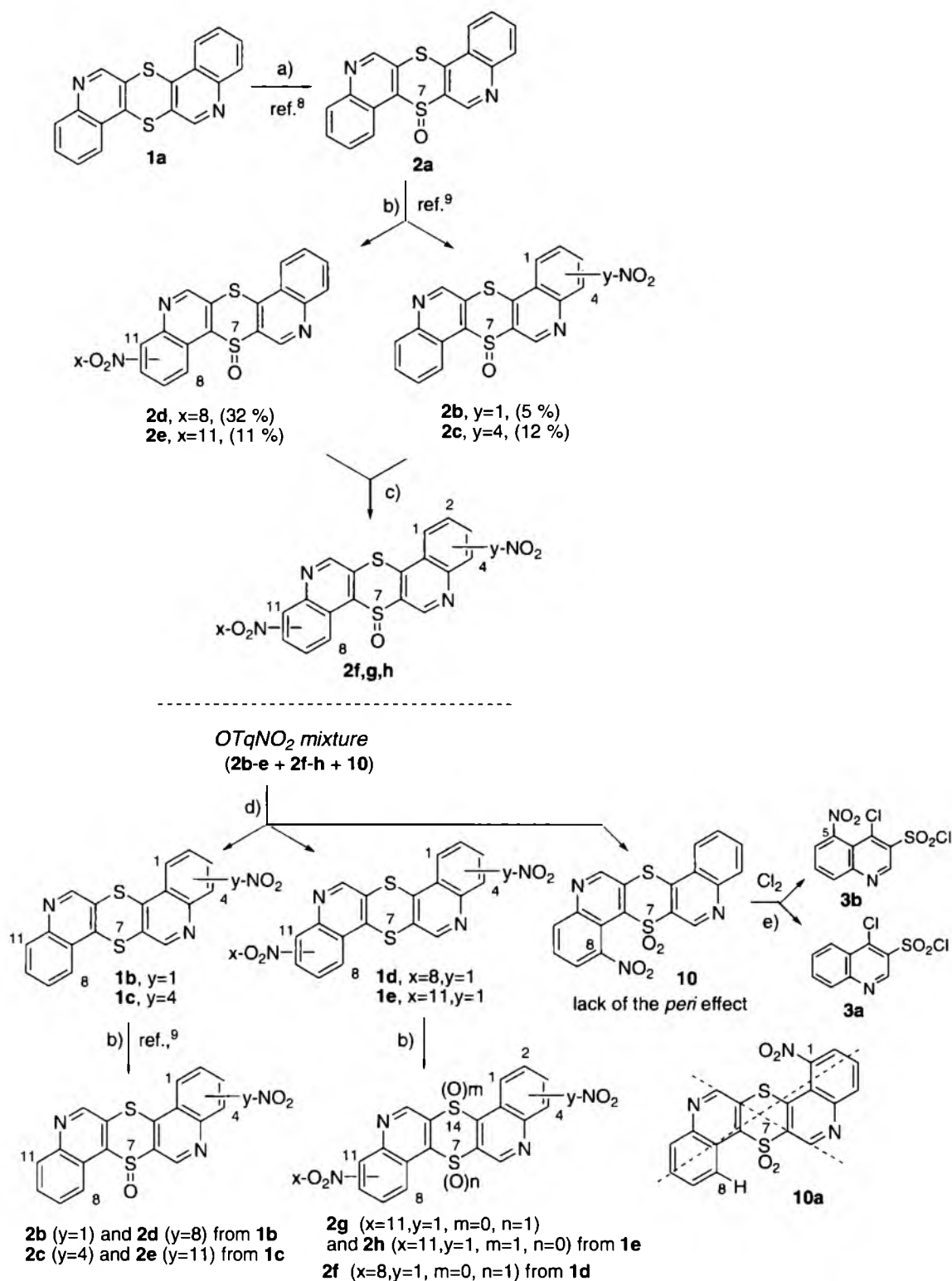
Scheme 1

An attempt to obtain nitro derivatives of **1a** by way of reaction with nitrating mixture led almost quantitatively to thioquinanthrene 7-oxide **2a**.<sup>8</sup> (Scheme 2) However, treatment of sulfoxide **2a** with an excess of nitrating mixture for a longer reaction time transformed **2a** into a mixture of nitrothioquinanthrene 7-oxides **2b**, **2c**, **2d**, and **2e**<sup>9</sup> and even into a mixture of mononitrothioquinanthrene 7-oxides **2b**, **2c**, **2d**, and **2e** and dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2f–h**, as presented in this paper. The mixture of **2b–e** and **2f–h** was directly subjected to oxidative chlorination with the gaseous chlorine/80% acetic acid/hydrochloric acid system, which resulted in a mixture of 4-chloro-3-chlorosulfonylquinoline (**3a**), and its 5-, 8-, and small amounts of 6-nitro derivatives (**3b**), (**3d**), and (**3c**). 3-Quinolinesulfonyl chlorides **3a–d** were characterized in the form of 4-dimethylamino-3-quinoline- *N,N*-dimethylsulfonamides **9a–d**.

## RESULTS AND DISCUSSION

### Reaction of Thioquinanthrene (**1a**) with Nitrating Mixture

As reported previously,<sup>8</sup> the reaction of thioquinanthrene (**1a**) with nitrating mixture proceeded stepwise (3.6 molar eqv. of  $HNO_3$ , 0–5 °C, 1 h) to form thioquinanthrene 7-oxide (**2a**), which were then (7.2 molar eqv. of  $HNO_3$ , 0–5 °C, 3 days) nitrated at the 5- and 8-quinolinylnyl positions to form a mixture of 1-, 4-, 8-, and 11-nitrothioquinanthrene 7-oxides **2b** (5%), **2c** (12%), **2d** (32%), and **2e** (11%) and *non*-nitrated **2a** (40%).<sup>9</sup> (Scheme 2) As the total content of nitrothioquinanthrene 7-oxides **2b**, **2c**, **2d**, and **2e** was too low, this mixture was treated with larger excess of nitrating mixture (32 molar eqv. of  $HNO_3$ ) for longer time (up to 14 days at 0 °C) to yield a mixture containing mononitrothioquinanthrene 7-oxides **2b**, **2c**, **2d**, and **2e** and dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2f**, **g**, **h** (where  $x = 8$  or 11,  $y = 1$ , 4, or 2). Attempts to accelerate the reaction by performing it at a slightly higher temperature



Reagents and conditions: for a), b), and c) - nitrating mixture. a) HNO<sub>3</sub> (3.6 molar. eqv.), 0-5 °C, 1h. b) HNO<sub>3</sub> (7.2 molar. eqv.), 0-5 °C, 3 days; or 1 day for **1b,c,d,e**. c) HNO<sub>3</sub> (32 molar. eqv.), 0-5 °C, 14 days. d) KI/ HCl aq, rt, 0.5 h. e) Cl<sub>2</sub>, 80 % AcOH, HCl, 17 °C, 15 min.

Scheme 2

(20–40 °C) led to a 35% decrease in the formation of nitrothioquinanthrene 7-oxides **2b–2e** and **2f–h** accompanied by substantial amounts of aqueous alkali-soluble products.

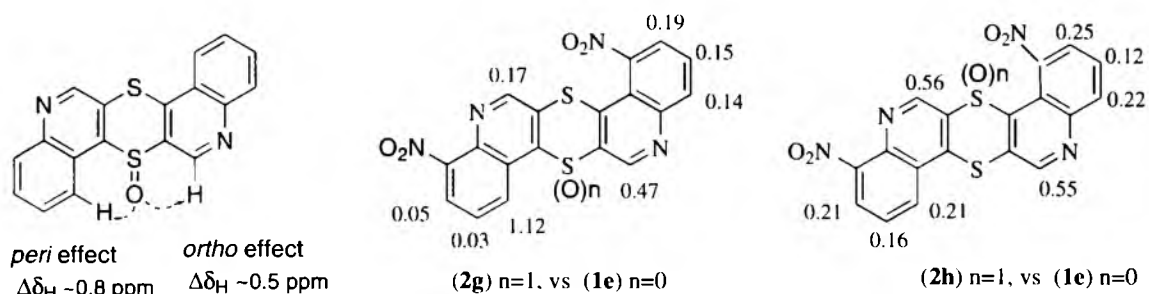
The mixture of **2b–2e** and **2f–h**, and 7,7-dioxide **10** (see below—Scheme 2) was termed the *OtqNO<sub>2</sub> mixture*. Elemental analysis data of the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* (C 53.50%, H 2.10%; N 12.25%; S 15.82%) compared to values for mononitrothioquinanthrene 7-oxides (e.g., **2b**) (C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, C 56.98%, H 2.39%; N 11.08%; S 16.90%) and those for dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2f** (C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>, C 50.94%, H 1.90%; N 13.20%; S 15.11%) suggest that the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* consists of *ca.* 42% of mononitrothioquinanthrene 7-oxides and *ca.* 58% of dinitrothioquinanthrene 7-oxides. Furthermore, this supposition is supported by chlorination results presented below (Schemes 4, 5). As deduced from TLC analysis, the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* consists of *ca.* 12 compounds. TLC separation (see experimental) gave only the nonhomogeneous fractions, containing, as deduced from MS data, two or three species with molecular ions of magnitude of 424 or 379 indicating dinitrothioquinanthrene 7-oxide ( $M^+ = 424$ ) and mononitrothioquinanthrene 7-oxide ( $M^+ = 379$ ). Species with  $M^+ = 395$ , corresponding to nitrothioquinanthrene *S,S*-dioxides, were also observed. These fractions showed positive confirmatory tests for the sulfinyl group (reaction with  $H^+/NaI$  system, *ref.*<sup>10</sup>) and for the nitro group (reduction to arylhydroxylamines and reaction with  $Ag^+$  ion).<sup>11</sup> IR spectra (KBr pellet) showed strong sulfinyl group bands at  $\nu_{SO} \sim 1050\text{--}1089\text{ cm}^{-1}$  and bands of the nitro group at *ca.*  $1360\text{ cm}^{-1}$  and  $1530\text{ cm}^{-1}$ , all in agreement with literature data.<sup>11,12</sup>

For further evaluation of the *OtqNO<sub>2</sub> mixture*, it was subjected to determination of its sulfoxide content using reaction of sulfoxides with iodide anion in a trifluoroacetic anhydride/acetone medium followed by titration of iodine with thiosulfate.<sup>10</sup> The above method was confirmed on pure thioquinanthrene 7-oxide (**2a**) with an accuracy of  $99.8 \pm 0.2\%$ . Determination of sulfoxide content for the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* with this analytic system gave only 85–87% of the expected sulfoxide content.

The analytical data presented above prompted us to preparative reduction of the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* with  $KI/\text{conc. HCl}_{aq}$  system. The reaction led to a five-component mixture of nitrothioquinanthrenes (**1b**, **1c**, **1d**, and **1e**) and nitrothioquinanthrene *S,S*-dioxide **10** (Scheme 2), which were then chromatographically isolated in the pure state. Properties of 1- and 4-nitrothioquinanthrenes (**1b**, **1c**) were reported previously.<sup>9</sup> Structure of 1,8-dinitrothioquinanthrene (**1d**) and 1,11-dinitrothioquinanthrene (**1e**) was deduced from oxidative chlorination products. (Scheme 4) Splitting of dinitrothioquinanthrene **1d** by oxidative chlorination resulted in 4-chloro-5-nitroquinolinesulfonyl chloride (**3b**) as a sole product, which indicates that nitro groups in compound **1d** are located at the 5-quinoliny positions, *i.e.* positions 1 and 8 according to the numbering of thioquinanthrene (**1a**). The same treatment of compound **1e** led to a mixture of 4-chloro-5-nitro and 4-chloro-8-nitroquinolinesulfonyl chlorides (**3b** and **3d**), the nitro groups in compound **1e** must, therefore, be located in positions 1 (*i.e.*, 5-quinoliny) and 11 (*i.e.*, 8-quinoliny). As sulfones are not reduced by  $H^+/KI$  system (*ref.*<sup>10</sup>), 8-nitrothioquinanthrene 7,7-dioxide (**10**) remains unchanged during treatment of the *OtqNO<sub>2</sub> mixture* with  $KI/\text{conc. HCl}_{aq}$  system. Structure of compound **10** was deduced from oxidative chlorination leading to **3b** and **3a**, moreover <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **10** exhibited lack of a proton being peri-influenced by the sulfonyl group.

To reconstruct the composition of the *OtqNO<sub>2</sub> mixture*, each of nitrothioquinanthrenes (**1b**, **1c**, **1d**, and **1e**) was subjected to oxidation with the nitrating mixture (Scheme 2). As reported previously,<sup>9</sup> reaction of mononitrothioquinanthrenes **1b**, **1c** gave sulfoxides **2b** and **2d** for **1b** or **2c** and **2e** for **1c**. In the case of newly prepared dinitrothioquinanthrene

sulfoxides **2f**, **2g**, and **2h** strong bands in the sulfoxide region<sup>12</sup> at  $\nu_{\text{SO}} \sim 1059\text{--}1085\text{ cm}^{-1}$  were observed.  $^1\text{H}$  NMR assignment of compounds **1e** and **2g** was deduced from HSQC and HMBC experiments (see the experimental part) while that of sulfoxide **2h** from COSY spectra. Crucial data for the structure assignment of sulfoxides **2g** and **2h** and the position of the newly-introduced sulfinyl group come from spectroscopic effects due to deshielding of the *peri* and *ortho* protons by the sulfinyl group (Scheme 3).



Selected substituted chemical shifts values  $\Delta\delta_{\text{H}} = \delta_{\text{sulfoxide}} - \delta_{\text{sulfide}}$  for 1,11-dinitrothioquinanthrene 7-oxide (**2g**)  $n=1$ , vs 1,11-dinitrothioquinanthrene (**1e**)  $n=0$ , ( $\text{CDCl}_3$  solutions) and 4,8-dinitrothioquinanthrene 7-oxide (**2h**)  $n=1$ , as related to 1,11-dinitrothioquinanthrene (**1e**)  $n=0$  ( $\text{DMSO-d}_6$  solutions).

Scheme 3

The NMR spectral conclusions concerning the structure of compounds (**2f,g,h**) were supported by X-ray analysis of 1,11-dinitrothioquinanthrene 7-oxide (**2g**), X-ray data of compound **2g** provided evidence for the presence of 1- and 11-nitro groups, and *equatorial* 7-*S*-oxide substituent at the parent thioquinanthrene moiety.

Figure 1, ORTEP drawing of 1,11-dinitro-1,4-dithiino[2,3-*c*:5,6-*c'*]diquinoline 7-oxide (i.e., 1,11-dinitrothioquinanthrene 7-oxide) (**2g**) with the atom labeling scheme. Displacement ellipsoids are drawn at the 70% probability level.

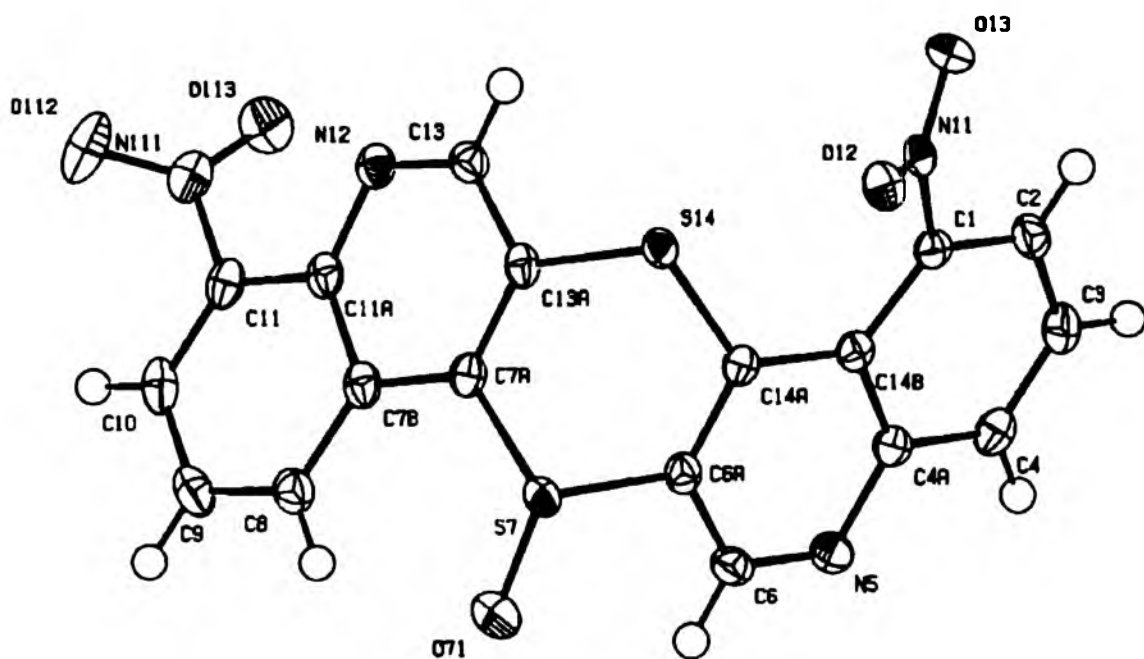


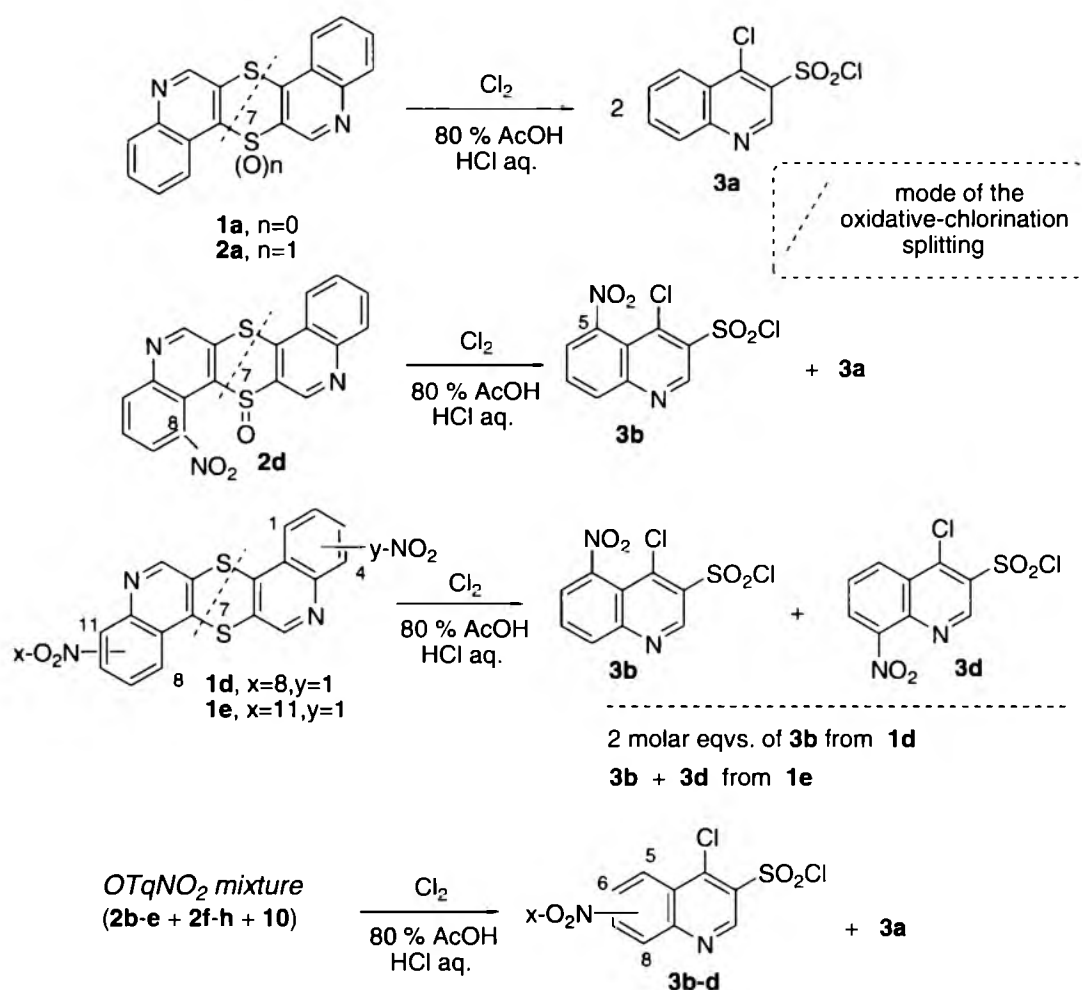
Figure 1 X-Ray Structure of **2g** shown at 70% probability.



### Oxidative Chlorination of the *OtqNO<sub>2</sub>* Mixture

For a better understanding of the complex composition of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture, it was directly subjected to oxidative chlorination in order to split the biquinoline systems of thioquinanthrene *S*-oxides **2a–h** and **10** into the monoquinoline units of 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chlorides **3a–d**.

To extend previous findings on oxidative chlorination of thioquinanthrene (**1a**)<sup>5</sup> to the same treatment of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture, thioquinanthrene 7-oxide (**2a**) and, subsequently, 8-nitrothioquinanthrene 7-oxide (**2d**) were subjected to the reaction (Scheme 4). This proved that the 1,4-dithiino-*S*-oxide unit of thioquinanthrene 7-oxides **2a** and **2d** undergoes chlorination in the same manner as the 1,4-dithiin ring of thioquinanthrene (**1a**) with the nucleophilic cleavage of the  $\gamma$ -quinoliny-sulfur bonds by chloride anions and oxidative chlorination of  $\beta$ -quinoliny ones.

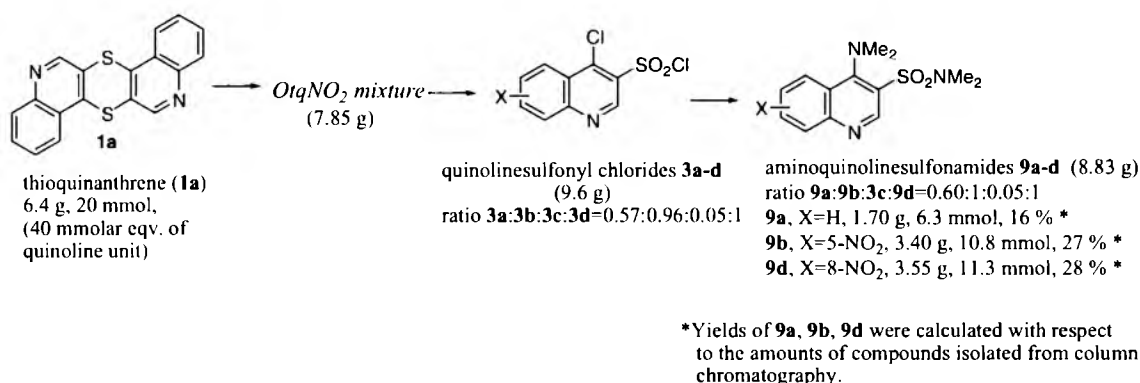


Scheme 4

However, chlorination of compounds with a 1,4-dithiino-*S*-oxide unit, i.e., **2a** and **2d** required the presence of conc. hydrochloric acid. The mixture obtained from the oxidative chlorination of **2d** contained both expected products: 4-chloro-3-chlorosulfonylquinoline (**3a**) ( $R_f = 0.51$ , system II) and 4-chloro-3-chlorosulfonyl-5-nitroquinoline (**3b**) ( $R_f = 0.42$ , system II) (prepared as a reference compound, Scheme 6) in the ratio of 1:1 (deduced from <sup>1</sup>H NMR spectrum) with total yield of 80%. The mixture of **3a** and **3b** could be

separated to individual sulfonyl chlorides by column chromatography with yields of 65% for **3a** and 60% for **3b** as compared to the 90% yield of bis-dimethylation of the starting mixture of **3a** and **3b** to 4-dimethylamino-3-quinoline-*N,N*-dimethylsulfonamides (**9a** and **9b**).

Oxidative chlorination of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture led to a mixture of four 4-chloro-3-chlorosulfonylquinolines **3a–d** in the ratio of **3a:3b:3c:3d** = 0.57:0.96:0.05:1 as concluded from <sup>1</sup>H NMR spectrum, based on intensities of  $\alpha$ -quinolinyl proton singlets. TLC analysis (system II) revealed spots of **3a** (*R<sub>f</sub>* = 0.51), **3b** (*R<sub>f</sub>* = 0.42), and **3d** (*R<sub>f</sub>* = 0.36). Attempts to separate sulfonyl chlorides **3a–d** by column chromatography led to **3a** (58%) and a mixture of **3b** and **3d** with a yield of only 54%. Bis-dimethylation of the mixture of **3a–d** (Scheme 5) gave a mixture of 4-dimethylamino-3-quinoline-*N,N*-dimethylsulfonamides in the ratio **9a:9b:9c:9d** = 0.60:1:0.05:1, with a total yield of *ca.* 75%.



Scheme 5

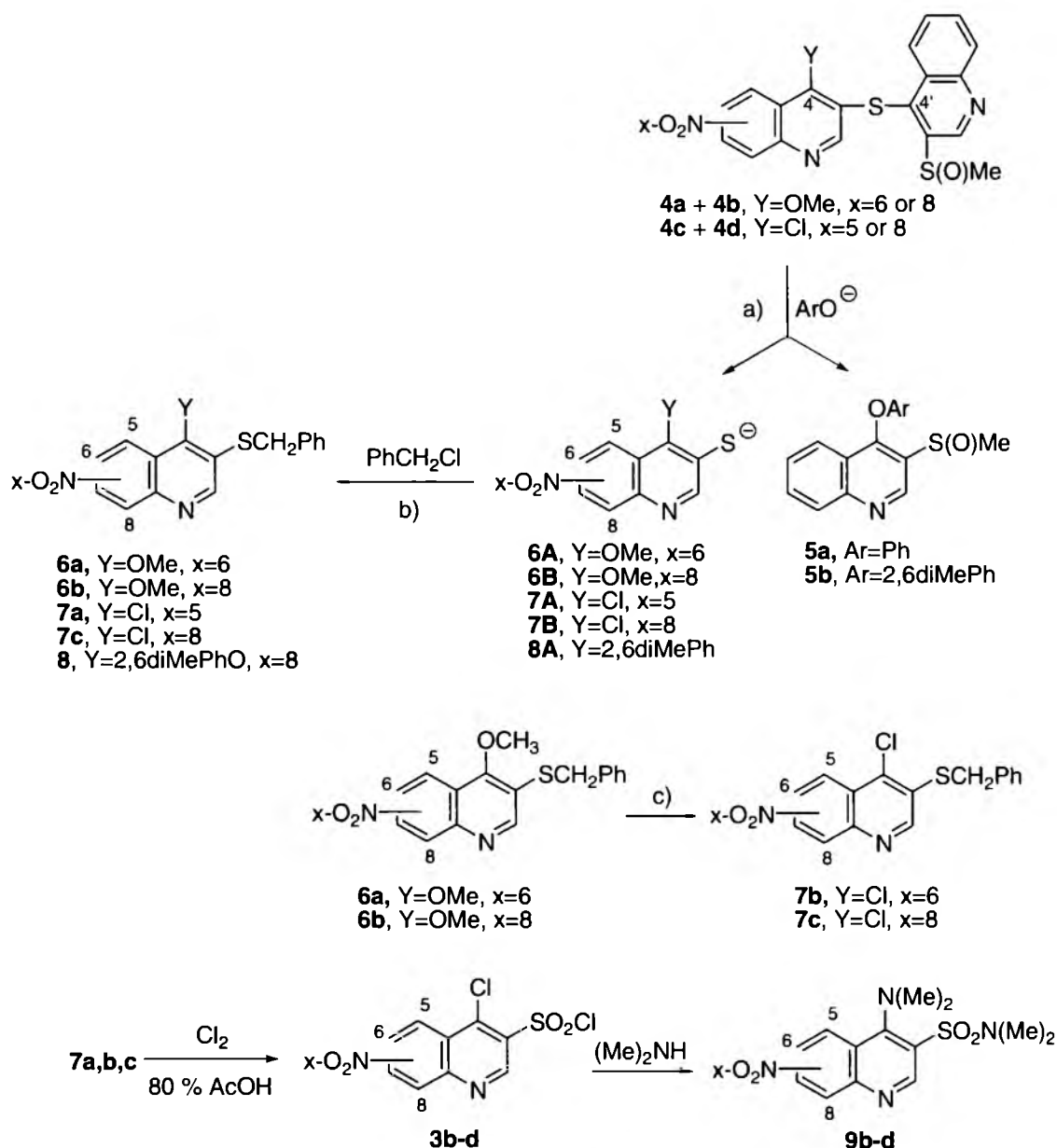
Formation yields of **3a**, **3b**, and **3d** from thioquinanthrene (**1a**) were evaluated as presented in Scheme 5. This confirms that the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture contains more than 3.5 nitroquinoline units per one *non*-nitrated quinoline unit.

### Synthesis of 5-, 6-, and 8-nitro-4-chloro-3-quinolinesulfonyl chlorides **3b,c,d** from 4-substituted 3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinolinyl sulfides **4**

Reference samples of 3-quinolinesulfonyl chlorides **3b,c,d** (required for analytical purposes during the chlorination study of nitrothioquinanthrene 7-oxides **2b–h** mentioned above) were prepared by independent routes. (see Scheme 6) They consisted of two stages: synthesis of 3-benzylsulfanyl-4-chloro-5-, 6-, and 8-nitroquinolines **7a,b,c** and their oxidative chlorination to quinolinesulfonyl chlorides **3b,c,d**.

Following previous findings, 4-substituted 5-, 6-, and 8-nitro-3-thioquinoline units **6A,B** and **7A,B** could be obtained by *aryloxy-de-sulfidation* of 4-substituted 3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinolinyl sulfides **4** with potassium aryloxides.<sup>13,14</sup> 4-Aryloxy-3-methylsulfinylquinoline **5** as a neutral product was separated by extraction from alkaline solution and the remaining aqueous-DMSO solution of 3-quinolinethiolates **6A,B** or **7A,B** and **8A** was benzylated to the respective 3-benzylsulfanylquinolines **6**, **7**, and **8**.

In this way, a mixture of 3-benzylsulfanyl-4-methoxy-6- and 8-nitroquinolines (**6a,b**) was prepared from the mixture of 6- and 8-nitro-4-methoxy-3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinolinyl sulfides (**4a,b**) and potassium phenoxide but reaction of potassium 2,6-dimethylphenoxide with a mixture of 5- and 8-nitro-4-chloro-3'-methylsulfinyl-3,



Reagents and conditions: a) DMSO, rt, 20 min. b)  $OH^{\ominus}$ , 40-50 °C, 30 min. c)  $POCl_3$ ,  $Et_3NH^{\oplus}Cl^{\ominus}$ , boiling temp., 0.5 h.

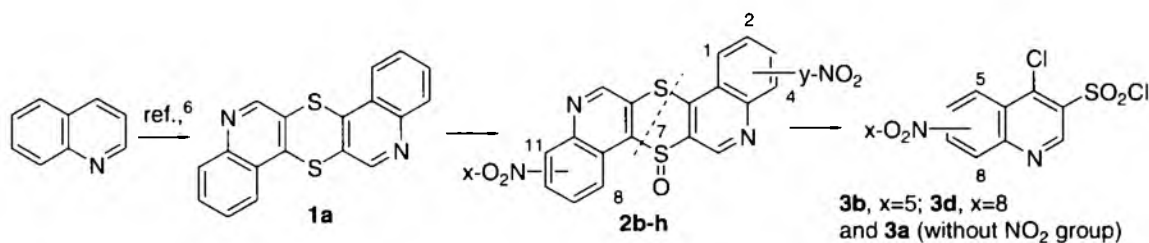
Scheme 6

4'-diquinolinyl sulfides (**4c,d**) afforded a mixture of 5- and 8-nitro-4-chloro-3-benzylsulfanylquinolines **7a,c** and 4-(2,6-dimethylphenoxy)-8-nitro-3-benzylsulfanylquinoline (**8**). The mixture of **6a** and **6b** could be easily separated by chromatography into individual components, and the resulting 4-methoxyquinolines **6a** and **6b** were chlorinated with phosphorus oxychloride to the 4-chloroquinolines **7b** or **7c**, respectively. Chromatographic separation of the mixture of **7a,c** and **8** resulted in pure 3-benzylsulfanyl-4-chloro-5-nitroquinoline **7a** and a fraction with 8-nitroquinolines **7c** and **8**, which was rechromatographed to yield **7d** and **8**. 5-, 6-, and 8-nitro-4-chloro-3-benzylsulfanylquinolines (**7a,b,c**) were finally chlorinated under the "wet-chlorination procedure" to 5-, 6-, or 8-nitro-4-chloro-3-quinolinesulfonyl chlorides (**3b,c,d**).

## CONCLUSIONS

Treatment of thioquinanthrene (**1a**) with an excess of nitrating mixture (0 °C, 14 days) led to a mixture of mono- and dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2b–e** and **2f–h**, and 7,7-dioxide **10**, all with nitro groups in the 5-quinolinyl and 8-quinolinyl positions. Nitrothioquinanthrene *S*-oxides **2b–h** were reduced to mono- and dinitrothioquinanthrenes **1b–e**.

The above results open the way to extend previous findings on the two-step synthesis of 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chloride (**3a**) from quinoline<sup>5</sup> to a three-step preparation of 5- and 8-nitro-4-chloro-3-quinolinesulfonyl chlorides (**3b** and **3d**) from quinoline. (Scheme 7)



Scheme 7

This process comprises: (i) sulfurization of quinoline to thioquinanthrene (**1a**), (ii) treatment of **1a** with a large excess of nitrating mixture, leading to mono- and dinitrothioquinanthrene 7-oxides **2b–e** and **2f–h**, and (iii) oxidative-chlorination splitting of **2b–h** to a mixture of 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chlorides (**3a, b, d**). Furthermore, this process is of preparative value as direct nitration of 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chloride (nitrating mixture, 0–50 °C, 1–24 h) appeared to be completely ineffective. The oxidative chlorination of dithiins **1** and dithiin *S*-oxides **2** provides very useful data both for the structure assignment of 1,4-dithiino[2, 3-*c*; 5, 6-*c'*]diquinoline derivatives **1** and **2**, and for the preparative conditions to convert dithiin *S*-oxides **2** into 3-quinolinesulfonyl chlorides **3**.

## EXPERIMENTAL

Melting points were taken in open capillary tubes and are uncorrected. <sup>1</sup>H NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCE 400 spectrometer operating at 400.22 MHz, in CDCl<sub>3</sub> or in DMSO-*d*<sub>6</sub> solutions with (Me)<sub>4</sub>Si (δ 0.0 ppm) as internal standard. Two-dimensional <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC and HMBC experiments were performed using standard Bruker software HSQCGP and HMBCGP, respectively, and the following parameters: the spectral widths in *F*<sub>2</sub> and *F*<sub>1</sub> were *ca* 5 kHz for <sup>1</sup>H and 16.7 kHz for <sup>13</sup>C, the relaxation delay was 1.5 s, the refocusing in the HSQC experiment was 1.7 ms and the delay for long-range evolutions was 50 ms in <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C HMBC. 2D spectra were acquired as 2048 × 1024 hypercomplex files, with 1–4 transients. IR spectra were recorded with a Magma—IR 500 (Nicolet) spectrometer in potassium bromide pellets. EI MS spectra were determined on a Finnigan Mat 95 spectrometer at 70 eV and at a temperature of 80–100 °C.

TLC analyses were performed employing Merck's silicagel 60 F<sub>254</sub> plates and a solution of CHCl<sub>3</sub>-EtOH (19:1, v/v) as an eluent (system I) or hexane-dried acetone (2:1, v/v) (system II), or Merck's aluminium oxide 60 F<sub>254</sub> neutral (type E) plates using mixture of CHCl<sub>3</sub>-EtOH (19:1, or 10:1, v/v) as eluent (system III).

Mixtures of 4-methoxy-6- and 8-nitro-3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**4a** + **4b**)<sup>15</sup> or 4-chloro-5- and 8-nitro-3'-methylsulfinyl-3,4'-diquinoliny sulfides (**4c** + **4d**)<sup>16</sup> were prepared as described previously. The crude mixture (**4a** + **4b**) or (**4b** + **4d**) (1 g) was purified by dissolution in hot chloroform (10 mL), hot filtration of the insoluble material and evaporation of the solvent. In this form, the above mixture exhibited mainly the presence of nitro isomers (**4a** + **4b**) or (**4c** + **4d**), and was used for reactions with potassium aryloxide.

Potassium aryloxides were prepared by dissolving equimolar amounts of phenol or 2,6-dimethylphenol and potassium methoxide (Merck product) in anhydrous methanol (1.5 mL per 1 mMol of phenol). Then, a clear mixture was evaporated to dryness from water bath. Potassium aryloxide was immediately used for reaction with sulfides **4**.

### Reaction of 4-Substituted 3'-Methylsulfinyl-3,4'-Diquinoliny Sulfides **4** with Potassium Aryloxide (Scheme 6)

A mixture of 3,4'-diquinoliny sulfides (**4a,4b**) or (**4c,4d**) (total amount, 1 mM) was added at rt to DMSO (8 mL) and then potassium phenoxide (0.4 g, 3 mM) [for the reaction with (**4a,4b**)] or potassium 2,6-dimethylphenoxide (0.48 g, 3 mM) [for the reaction with (**4c,4d**)] was introduced in one portion on stirring. The mixture was stirred for 20 min at rt and then poured into 5% aqueous sodium hydroxide (15 mL).

4-Aryloxy-3-methylsulfinylquinoline (**5**) was filtered off. The residual part of **5** was extracted with chloroform (3 × 5 mL). The solid and the extracts were combined, and the solution was dried with sodium sulfate. The solvent was then distilled off to give crude **5**. Properties of **5a** (Ar = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, mp = 111–113 °C, recrystallized from ethanol) or **5b** (Ar = 2,6-diMeC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, an oil), were identical (<sup>1</sup>H NMR data and TLC) to those of samples prepared previously.<sup>13,14</sup>

Alkaline aqueous-DMSO solution of 3-quinolinethiolates **6A** or **7A** + **8A** was alkylated on stirring (30 min) at 40–50 °C with 0.18 mL (1.5 mM) of benzyl chloride. The precipitates containing the mixtures of 3-benzylsulfanyquinolines (**6a** + **6b**) or (**7a** + **7c** + **8**) (for details see Scheme 6) were filtered off and air-dried to give the first crop of the products. The filtrates were extracted with chloroform (2 × 5 mL). The extracts were treated in a typical manner to give the second crop (~20 mg) of the mixture of 3-benzylsulfanyquinolines mentioned above. Both crops were combined and subjected to chromatographic separation (SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub>:EtOH, 30:1, v/v). The mixture of 4-methoxyquinolines (**6a** + **6b**) could be separated into individual components to give **6a** (160 mg, 74%) (lower *R<sub>f</sub>* value) and **6b** (76 mg, 70%) (higher *R<sub>f</sub>* value)—yields were calculated to the content of 6- and 8-nitro isomers in the starting mixture of **4a** and **4b** (in the ratio 2:1).

Chromatographic separation (SiO<sub>2</sub>, chloroform:ethanol, 50:1, v/v) of the mixture of 4-chloroquinolines (**7a**, **7c**) and 4-(2,6-dimethylphenoxy)quinoline **8** gave a fraction (117 mg) with higher *R<sub>f</sub>* value (8-nitro isomers **7c** and **8**, in the ratio 1:0.12) and a fraction of 5-nitro isomer **7a** (150 mg, 76%) with lower *R<sub>f</sub>* value. The fraction of 8-nitro isomers **7c** and **8** was triturated with 1 mL of the mixture of hexane-dried acetone (2:1, v/v) and pure 4-chloroquinoline **7c** (60 mg) was filtered off, the filtrate was evaporated to dryness and rechromatographed (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, methylene chloride) to afford pure **7c** (40 mg) and **8** (16 mg). For analytical purposes compound **8** (from 3 runs) was recrystallized from ether. Total yields of **7c** (76%) and of **8** (9.5%) were calculated to the content of 5- and 8-nitro isomers in the starting mixture of **4c** and **4d** (in the ratio 3:2).

**3-Benzylsulfanyl-4-Methoxy-6-Nitroquinoline (6a)**

74% yield. mp 95–96 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.17 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.19–7.25 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.13 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.43 (dd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, H-7), 8.83 (s, 1H, H-2), 9.04 (d,  $^4J = 2.5$  Hz, 1H, H-5). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (326.07): C 62.56, H 4.32; N 8.58; S 9.82. Found C 62.29; H 4.25; N 8.28; S 9.75.

**3-Benzylsulfanyl-4-Methoxy-8-Nitroquinoline (6b)**

70% yield. mp 70–72 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.11 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.25 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.21–7.45 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.59 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 7.99 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, H-7), 8.30 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.4$  Hz, 1H, H-5), 8.89 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (326.07): C 62.56, H 4.32; N 8.58; S 9.82. Found C 62.31; H 4.27; N 8.38; S 9.65.

**3-Benzylsulfanyl-4-Chloro-5-Nitroquinoline (7a)**

76% yield. mp 162–164 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26–7.39 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{phenyl}}$ ), 7.69 (m, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, H-7), 7.75 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, H-6), 8.22 (dd, 1H,  $^3J = 8.3$  Hz,  $^4J = 1.3$  Hz, H-8), 8.80 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$  (330.02): C 58.09; H 3.35; N 8.47; S 9.69. Found C 57.91; H 3.30; N 8.38; S 9.55.

**3-Benzylsulfanyl-4-Chloro-8-Nitroquinoline (7c)**

76% yield. mp 169–171 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.26–7.39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.69 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 7.99 (d,  $^3J = 7.5$  Hz, H-7), 8.40 (d,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, H-5), 8.87 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_2\text{SCl}$  (330.02): C 58.09; H 3.35; N 8.47; S 9.69. Found C 57.84; H 3.27; N 8.32; S 9.48.

**3-Benzylsulfanyl-8-Nitro-4-(2,6-Dimethylphenoxy)Quinoline (8)**

9.5% yield. mp 99–101 °C (ether).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.06 (s, 6H,  $2 \times \text{CH}_3$ ), 3.89 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.08–7.13 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.22–7.26 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{arom.}}$ ), 7.56 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^3J = 7.5$  Hz, 1H, H-6), 7.99 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-7), 8.40 (dd,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-5), 8.80 (s, 1H, H-2). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$  (416.12): C 69.12; H 4.84; N 6.73; S 7.70. Found C 68.93; H 4.77; N 6.48; S 7.45.

**Synthesis of 3-Benzylsulfanyl-4-Chloro-6- and 8-Nitroquinolines 7b,c from 3-Benzylsulfanyl-4-Methoxy-6- and 8-Nitroquinolines 6a,b.** Mixture of 4-methoxyquinoline **6a** or **6b** (0.21 g, *ca.* 0.64 mM), phosphorus oxychloride (1.5 mL) and triethylamine hydrochloride (0.14 g) was stirred on boiling for 30 min. It was cooled down to rt and poured into mixture of ice and water (5 g) and then neutralized on cold with conc. ammonia. The solid was filtered off, washed with water and dried on air. It was recrystallized from ethanol to give 0.2 g (94%) of product **7b** or **7c**. Properties of **7c** ( $R_f$  value, and mp) were the same as for the sample prepared from the mixture of **4c** and **4d** (see above).

**3-Benzylsulfanyl-4-Chloro-6-Nitroquinoline (7b).** 94% yield. mp 179–181 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 4.35 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 7.24–7.39 (m, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 8.19 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.45 (dd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-7), 8.87 (s, 1H, H-2), 9.13 (d, 1H,  $^4J = 2.4$  Hz, H-5). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$  (330.02): C 58.09, H 3.35; N 8.47; S 9.69. Found: C 57.89, H 3.30; N 8.33; S 9.40.

**Reaction of Thioquinanthrene (1a) with an Excess of Nitrating Mixture Leading to the *OtqNO<sub>2</sub>* Mixture.** Thioquinanthrene (1a) (6.4 g, ~20 mM) was dissolved upon stirring in conc. sulfuric acid (64 mL) at 0 °C and the solution was cooled down to –5 °C. Then, a nitrating mixture [prepared from fuming nitric acid (16 mL) and conc. sulfuric acid (16 mL)] was added dropwise at –5–0 °C and kept at 0–5 °C for 7 days. The same amount of nitrating mixture was added again and the mixture was kept in refrigerator (4 °C) for the next 7 days. The mixture was poured on crushed ice (800 g) and then neutralized at 0 °C with conc. aqueous ammonia up to pH 6. The precipitate was filtered off, washed with warm water and dried on air to give mixture of nitrothioquinanthrene *S*-oxides (termed the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture) (7.85 g) as a yellow solid. Elemental analysis of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture gave: C 53.50%, H 2.10%; N 12.25%; S 15.82%.

Two-dimensional TLC analysis ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :methanol, 23:1, v/v) revealed 11 spots with the following  $R_f$  values: 0.82, 0.78, 0.75, 0.69, 0.65, 0.63, 0.57, 0.55, 0.53, 0.44 (traces), 0.10. To evaluate the composition of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture, analysis of reference samples of nitrothioquinanthrene *S*-oxides **2a–h** and **10** was performed under the same conditions. It revealed spots of **2g** ( $R_f = 0.78$ ), **10** ( $R_f = 0.75$ ), **2f** ( $R_f = 0.69$ ), **2h** ( $R_f = 0.65$ ), **2b** ( $R_f = 0.63$ ), **2c** ( $R_f = 0.57$ ), **2d** ( $R_f = 0.55$ ), **2e** ( $R_f = 0.53$ ), **2a** ( $R_f = 0.44$ ).

Preparative TLC separation ( $\text{SiO}_2$ , 0.5 mm,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :ethanol, 20:1, v/v) yielded following fractions: (1)  $R_f = 0.66$ –0.71; (2)  $R_f = 0.63$ –0.64; 3.  $R_f = 0.53$ –0.58; 4.  $R_f = 0.47$ –0.52; 5.  $R_f = 0.41$ –0.45; 6.  $R_f = 0.36$ –0.40. They were subjected to MS analysis and as deduced from evaporation curves all fractions were nonhomogeneous and contained two or three compounds. For fractions No. 3, 4, 5, and 6 species with molecular ions of magnitude of 424 or 379 indicating dinitrothioquinanthrene 7-oxide ( $M^+ = 424$ ) and mononitrothioquinanthrene 7-oxide ( $M^+ = 379$ ) were detected, but for fractions No. 1 and 2 species with  $M^+ = 395$ , corresponding to nitrothioquinanthrene *S,S*-dioxides, were also observed.

### Reductions of Thioquinanthrene *S*-Oxides.

- Determination of sulfoxide content with  $\text{NaI}/(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ /acetone system according to the method reported<sup>10</sup>

Thioquinanthrene 7-oxide (**2a**), or 8-nitrothioquinanthrene 7-oxide (**2d**) or the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture (87–100 mg, ca. 250  $\mu\text{M}$ ) was suspended in a mixture of acetic acid (2.5 mL) and acetic anhydride (0.2 mL), and 0.5 M solution of NaI in acetone (2 mL) was added, followed by 1 M solution of trifluoroacetic anhydride in acetone (1 mL). The mixture was stirred for 2 min and diluted with aqueous solution of KI (40 mL) and titrated with 0.02 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ .

Results (from three runs):

**2a**, 87 mg, volume of 0.02 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 12.5 \text{ mL} \pm 0.1$

**2d**, 90 mg, volume of 0.02 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 12.5 \text{ mL} \pm 0.1$

*OtqNO<sub>2</sub>* mixture, 100 mg, of 0.02 M aqueous  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 = 10.5 \text{ mL} \pm 0.2$

- Preparative reduction of the *OtqNO<sub>2</sub>* mixture with KI/conc.  $\text{HCl}$ aq. system

*OtqNO<sub>2</sub>* mixture (2.3 g) was added portionwise on stirring at rt to conc. HCl<sub>aq</sub>. (25 mL) up to complete dissolution of the solid. Then, solution of KI (2.25 g, 13.5 mM) in water (5 mL) was added. The mixture was stirred at rt for 30 min and diluted on cooling with water (30 mL). The mixture was partially neutralized at rt with 20% aqueous NaOH (30 mL) to pH < 6. 0.1 M Solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (30 mL) was added portionwise up to complete consumption of iodine and the mixture was stirred for 15 min. The precipitate was filtered off, washed with 20% aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 × 10 mL) and water (3 × 10 mL) and dried on air to give 2.2 g of yellow solid. TLC analysis (system II) reveals five spots with  $R_f = 0.44$  for **1e**,  $R_f = 0.32$  for **1c**,  $R_f = 0.30$  for **1d**,  $R_f = 0.28$  for **10**, and  $R_f = 0.24$  for **1b**.

Column chromatography: The solid (4.2 g) was dissolved in warm CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>—acetone (30:1, v/v) solution and the solution was cooled down to rt and placed in a chromatographic column packed with 500 g of SiO<sub>2</sub> (70–230 mesh). The mixture was eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>—acetone (30:1, v/v) solution to give fraction I with compound **1e** ( $R_f = 0.44$ ), fraction II with spots  $R_f = 0.32$  for **1c**,  $R_f = 0.30$  for **1d**, and  $R_f = 0.28$  for **10**, and fraction III with compound **1b** ( $R_f = 0.24$ ). Fraction II was evaporated to dryness and twice rechromatographed on Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and mixture of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>—acetone (30:2, v/v) as an eluent to give compounds **1c** ( $R_f = 0.32$ ), **1d** ( $R_f = 0.30$ ), and **10** ( $R_f = 0.28$ ).

Properties (mp's and <sup>1</sup>H NMR spectra in DMSO-*d*<sub>6</sub>) of 1-nitro- and 4-nitro-1,4-dithiino[2,3-*c*:5,6-*c'*]diquinoline 7-oxides **1b** and **1c** were identical with the reported data.<sup>9</sup>

**1,8-Dinitrothioquinanthrene (1d).** mp 292–293 °C (DMF). EI MS (70 eV), *m/z* (%): ( $M^+ = 408$ , 100%). IR (KBr pellet)  $\nu$ : 1351 cm<sup>-1</sup> and 1523 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.80 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.5 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, H-3, and H-10), 8.06 (dd, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 2H, H-2, and H-9), 8.36 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.3 Hz, 2H, H-4, and H-11), 8.98 (s, 2H, H-6, and H-13). *Anal.* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (408.0): C 52.94; H 1.97; N 13.73. Found: C 52.78; H 1.85; N 13.55.

**1,11-Dinitrothioquinanthrene (1e).** mp 284–285 °C (DMF). EI MS (70 eV), *m/z* (%): ( $M^+ = 408$ , 100%). IR (KBr pellet)  $\nu$ : 1342 cm<sup>-1</sup> and 1526 cm<sup>-1</sup> (NO<sub>2</sub>). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ : 7.78 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, H-3), 7.81 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 1H, H-9), 8.06 (d, <sup>3</sup>*J* = 7.6 Hz, 2H, H-2, and H-10), 8.37 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, H-4), 8.60 (dd, <sup>3</sup>*J* = 8.4 Hz, <sup>4</sup>*J* = 1.2 Hz, 1H, H-8), 8.94 (s, 1H, H-13), 9.06 (s, 1H, H-6). 2D <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C NMR data from HSQC and HMBC experiments are collected in Supplemental Materials. *Anal.* Calcd for C<sub>18</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (408.0): C 52.94; H 1.97; N 13.73. Found: C 52.80; H 1.88; N 13.59.

**Oxidation of Nitrothioquinanthrenes 1b–e to Nitrothioquinanthrene 7-Oxides 2b–h.** Nitrothioquinanthrene **1b–e** (1 mM) was dissolved upon stirring in 96% sulfuric acid (5 mL) at 0 °C. The nitrating mixture (fuming nitric acid, *d* = 1.50 g/mL, 0.32 mL, *ca.* 7.2 mM of HNO<sub>3</sub> and conc. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 0.32 mL) was then added dropwise at 0–5 °C, the mixture was maintained at 0 °C for 1.5 h, and left at 0–5 °C for 1 day for **1b,c,e** and for 2.5 h for dinitrothioquinanthrene **1d**. It was then cautiously poured onto ice (40 g), and neutralized at 0 °C with 25% aqueous ammonia. The solid was filtered off, washed twice with cold water, and air-dried to give yellow products containing a mixture of nitrothioquinanthrene *S*-oxides **2**. Mixtures of sulfoxides **2b** and **2d** as well as **2c** and **2e** were separated as described previously.<sup>9</sup> Mixture of **2g** and **2h** was heated to boiling with DMF and then decanted off on hot from insoluble **2h**. The supernatant liquid was evaporated under vacuum. The residue was then twice chromatographed (SiO<sub>2</sub>, acetone-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 1:30, v/v) to give **2g** and a second crop of **2h**.



Results: Substrate  $\rightarrow$  products (yields):

**1b**  $\rightarrow$  **2b** (27%) + **2d** (54%), in agreement with literature data.<sup>9</sup>

**1c**  $\rightarrow$  **2c** (49%) + **2e** (34%), in agreement with literature data.<sup>9</sup>

**1e**  $\rightarrow$  **2g** (14%) + **2h** (76%)

**1d**  $\rightarrow$  **2f** (82%)

The yields of sulfoxides **2b,d,c,e,g,h** were deduced from  $^1\text{H}$  NMR spectra of crude products.

Properties (mp's and  $^1\text{H}$  NMR spectra in  $\text{DMSO}-d_6$ ) of 1-nitro-, 4-nitro-, 8-nitro-, and 11-nitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxides **2b**, **c**, **d**, **e** were identical with the reported data.<sup>9</sup>

**1,8-Dinitro-1,4-Dithiino[2,3-c:5,6-c']Diquinoline 7-Oxide (2f)**. 82% yield. mp 245–246 °C (DMF). EI MS (70 eV),  $m/z$  (%): ( $M^+$  = 424, 12%). IR (KBr pellet)  $\nu$ : 1068  $\text{cm}^{-1}$  (SO), 1328  $\text{cm}^{-1}$  and 1526  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.88–7.95 (m, 2H, H-3, and H-10), 8.23 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.2 Hz, 1H, H-2), 8.37 (d,  $^3J$  = 8.0 Hz, 1H, H-9), 8.50 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1H, H-4), 8.53 (dd,  $^3J$  = 8.0 Hz,  $^4J$  = 0.8 Hz, 1H, H-11), 9.32 (s, 1H, H-13) 9.50 (s, 1H, H-6). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  (424.4): C 50.94; H 1.90 N 13.20. Found: C 50.74; H 1.79, N 12.95.

**1,11-Dinitro-1,4-Dithiino[2,3-c:5,6-c']Diquinoline 7-Oxide (2g)**. 14% yield. mp 275–276 °C (DMF). EI MS (70 eV),  $m/z$  (%): ( $M^+$  = 424, 3%). IR (KBr pellet)  $\nu$ : 1085  $\text{cm}^{-1}$  (SO), 1347  $\text{cm}^{-1}$  and 1528  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.84 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^3J$  = 7.5 Hz, 1H, H-9), 7.93 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^3J$  = 8.5 Hz, 1H, H-3), 8.11 (dd,  $^3J$  = 7.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-10), 8.25 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-2), 8.51 (dd,  $^3J$  = 8.5 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-4), 9.11 (s, 1H, H-13), 9.53 (s, 1H, H-6), 9.72 (dd,  $^3J$  = 8.7 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-8). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  (424.4): C 50.94; H 1.90 N 13.20. Found: C 50.76; H 1.79, N 12.95.

**4,8-Dinitro-1,4-Dithiino[2,3-c:5,6-c']Diquinoline 7-Oxide (2h)**. 74% yield. mp 295–296 °C (DMSO). EI MS (70 eV),  $m/z$  (%): ( $M^+$  = 424), 15%). IR  $\nu$ : 1059 (SO), 1347 and 1525  $\text{cm}^{-1}$  ( $\text{NO}_2$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ),  $\delta$ : 8.07–8.12 (m, 2H, H-3, and H-9), 8.54 (dd,  $^3J$  = 7.6 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1H, H-10), 8.56 (dd,  $^3J$  = 7.8 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-2), 8.60 (dd,  $^3J$  = 8.4 Hz,  $^4J$  = 1.0 Hz, 1H, H-4), 8.83 (dd,  $^3J$  = 8.5 Hz,  $^4J$  = 1.1 Hz, 1H, H-8), 9.51 (s, 1H, H-13), 9.72 (s, 1H, H-6). *Anal.* Calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_2$  (424.4): C 50.94; H 1.90 N 13.20. Found: C 50.72; H 1.75 N, 12.94.

**Oxidative Chlorination o-1,4-Dithiino[2,3-c:5,6-c']Diquinoline 7-Oxides 2a, 2d and the OtqNO<sub>2</sub> Mixture and of 3-Benzylsulfanyl-4-Chloro-5-, 6-, and 8-nitroquinolines 7b,c,d.**

- Chlorination of 1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxide (**2a**) (general procedure):

Gaseous chlorine was passed through a well-stirred mixture of thioquinanthrene-7-oxide **2a** (6.68 g, 20 mM), chloroform (65 mL), conc. hydrochloric acid (6 mL) and 80% acetic acid (70 mL) cooled to 5 °C at such a rate that temperature was maintained at 15–17 °C. After 15 min. no more heat seemed to be produced. The passage of chlorine was discontinued after 15 min. The mixture was poured into water (400 mL). The chloroform layer was separated, washed twice with water and dried over anhydrous sodium sulfate. Chloroform was evaporated to leave a semi-solid residue. The residue was boiled with carbon tetrachloride (70 mL), hot solution was decanted from insoluble material and evaporated to dryness to give 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chloride (**3a**) (8.22 g, 80%) with mp 125–7 °C, lit.,<sup>5</sup> mp 129–130 °C ( $R_f$  = 0.51, system II).

- Chlorination of 8-nitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxide (**2d**) and 8-nitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7,7-dioxide (**10**)

**2d** or **10** (1 mM) was treated as for **2a** to give 460 mg of the solid containing the mixture of 4-chloro-3-quinolinesulfonyl chloride (**3a**) and 4-chloro-5-nitro-3-quinolinesulfonyl chloride (**3b**) in the ratio of 1:1 as deduced from  $^1\text{H}$  NMR spectrum based on the intensity of singlets of  $\alpha$ -quinolinyl protons  $\delta = 9.44$  ppm for **3a** and  $\delta = 9.53$  ppm for **3b**. TLC analysis (system II) reveals two spots with  $R_f = 0.51$  for **3a** and  $R_f = 0.42$  for **3b**.

The mixture of **3a** and **3b** could be separated to individual sulfonyl chlorides by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane-dried acetone 2:1, v/v) to afford **3a** (170 mg, 65%) and **3b** (184 mg, 60%), both with mp of the samples of **3a** and **3b** described below.

- Chlorination of mono- and dinitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxides **2b-h** and **10** mixture, i.e. *OtqNO<sub>2</sub>* mixture

Gaseous chlorine was passed through a well stirred mixture of mono and dinitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxides **2b-h** and **10** (i.e., *OtqNO<sub>2</sub>* mixture) (7.85 g), chloroform (65 mL), conc. hydrochloric acid (6 mL) and 80% acetic acid (70 mL) cooled at 5 °C at such a rate that temperature was maintained between 15–17 °C. After 15 min. no more heat seemed to be produced. The passage of chlorine was discontinued after 15 min. The mixture was poured into water (400 mL). The chloroform layer was separated, washed twice with water and dried over anhydrous sodium sulfate. Chloroform was evaporated to leave semi-solid residue (9.5–9.6 g). It was subjected to chromatographic analysis and separation, and characterized by amination with dimethylamine—see the next procedure.

TLC analysis (system II) reveals three spots with  $R_f = 0.51$  for **3a**,  $R_f = 0.42$  for **3b** and  $R_f = 0.36$  for **3d**.  $^1\text{H}$  NMR spectrum based on the intensity of singlets of  $\alpha$ -quinolinyl protons  $\delta = 9.44$  ppm for **3a**,  $\delta = 9.53$  ppm for **3b**,  $\delta = 9.60$  ppm for **3c** and  $\delta = 9.54$  ppm for **3d** proves that the ratio of **3a:3b:3c:3d** equals 0.57:0.96:0.05:1.

The mixture of **3a**, **3b**, and **3d** (1g) was separated by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , hexane-dried acetone 2:1, v/v) to afford **3a** (125 mg, 65%) and a mixture of **3b** and **3d** (467 mg, 60%). Rechromatography of the mixture **3b** and **3d** gave individual samples of **3b** (145 mg) and **3d** (130 mg).

- Chlorination of 3-benzylsulfonyl-4-chloro-5-, 6 and 8-nitroquinolines **7a,b,c** to 4-chloro-5-, 6 and 8-nitro-3-chlorosulfonylquinolines **3b,c,d**

It was performed as for **2a** with two changes: (i) no hydrochloric acid was added, (ii) to remove benzyl esters (acetate and chloride), the *semi*-solid residue was triturated with cold ether, and crude sulfonyl chloride **3b-d** was recrystallized from ether or carbon tetrachloride.

**4-Chloro-5-Nitro-3-Chlorosulfonylquinoline (3b).** 68% yield. mp 126–128 °C ( $\text{CCl}_4$ ).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.96 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-6), 8.04 (dd, 1H,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 8.5$  Hz, H-7), 8.44 (dd, 1H,  $^3J = 8.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-8), 9.53 (s, 1H, H-2). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (305.93): C 35.20; H 1.31; N 9.12; S 10.44. Found: C 34.98; H 1.34; N 9.01; S 10.22.

**4-Chloro-6-Nitro-3-Chlorosulfonylquinoline (3c).** 82% yield. mp 168–172 °C (ether).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 8.43 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.75 (dd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-7), 9.42 (d,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-5), 9.60 (s, 1H, H-2). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (305.93): C 35.20; H 1.31; N 9.12; S 10.44. Found: C 35.01; H 1.25; N 8.98; S 10.21.

**4-Chloro-8-Nitro-3-Chlorosulfonylquinoline (3d).** 80% yield. mp 134–136 °C (ether).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 7.95 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^3J = 8.6$  Hz, 1H, H-6), 8.29 (dd,  $^3J = 7.5$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-7), 8.75 (dd,  $^3J = 8.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-5), 9.54 (s, 1H, H-2). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_9\text{H}_4\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  (305.93): C 35.20; H 1.31; N 9.12; S 10.44. Found: C 34.96; H 1.23; N 8.97; S 10.27.

**Synthesis of 4-Dimethylamino-5-, 6- and 8-nitro-3-Quinoline-*N,N*-Dimethylsulfonamides 9b,c,d.**

- From individual 4-chloro-5-(or 6- or 8-)nitro-3-chlorosulfonylquinolines (3b,c,d)

A mixture of, 4-chloro-5- (or 6- or 8-)nitro-3-chlorosulfonylquinoline **3b** or **3c** or **3d** (306 mg, 1 mM), 40% aqueous dimethylamine (1 mL, *ca.* 8 mM), benzene (3 mL) and water (2 mL) was refluxed for 2 h. It was then cooled to rt and diluted with benzene (4 mL). The organic layer was separated and concentrated to dryness. The residue was recrystallized from EtOH to give 90% of sulfonamide **9**.

- From chlorination products of *OtqNO<sub>2</sub>* mixture

A mixture of 4-chloro-3-chlorosulfonylquinoline **3a** and 4-chloro-5- (6- and 8-nitro-3-chlorosulfonyl quinolines (**3b,c,d**) (9.6 g) (from chlorination of *OtqNO<sub>2</sub>* mixture), 40% aqueous dimethylamine (30 mL, *ca.* 0.24 M), benzene (100 mL) and water (70 mL) was refluxed for 2 h. It was then cooled to rt and diluted with benzene (40 mL). The organic layer was separated and concentrated to dryness. The semisolid residue (*ca.* 8.8 g) was subjected to TLC analysis ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ethanol, 35:1, v/v) which reveals three main spots:  $R_f = 0.32$  of sulfonamide **9a**;  $R_f = 0.42$  of sulfonamide **9b** and  $R_f = 0.59$  of sulfonamide **9d**.  $^1\text{H}$  NMR spectrum showed the ratio **9a:9b:9c:9d** = 0.60:1:0.05:1, based on the intensities of singlets of  $\alpha$ -quinolinyl protons.

Chromatographic separation ( $\text{SiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -ethanol 35:1, v/v) gave **9d** (3.55 g), **9b** (3.41 g) and **9a** (1.7 g).

**4-Dimethylamino-3-Quinoline-*N,N*-Dimethylsulfonamide (9a).** mp 50–52 °C, ref.,<sup>5</sup> mp 45–48 °C.  $^1\text{H}$  NMR spectrum in  $\text{CDCl}_3$  was identical with the reported data.<sup>5</sup>

**4-Dimethylamino-5-Nitro-3-Quinoline-*N,N*-Dimethylsulfonamide (9b).** 90% yield (from **3b**). mp 135–137 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 2.92 [s, 6H,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.03 [s, 6H, C- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 7.72–7.75 (dd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-6), 7.81–7.85 (dd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^3J = 8.4$  Hz, H-7), 8.22–8.25 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-8), 9.03 (s, 1H, H-2). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (324.09): C 48.14, H 4.97; N 17.27; S 9.42. Found C 48.18; H 4.95; N 17.17; S 9.21.

**4-Dimethylamino-6-Nitro-3-Quinoline-*N,N*-Dimethylsulfonamide (9c).** 90% yield (from **3c**). mp 154–156 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.00 [s, 6H,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.37 [s, 6H, C- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 8.17 (d,  $^3J = 9.2$  Hz, 1H, H-8), 8.49 (dd,  $^3J = 9.2$  Hz,  $^4J = 2.4$  Hz, 1H, H-7), 9.01 (s, 1H, H-2), 9.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H-5). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (324.09): C 48.14, H 4.97; N 17.27; S 9.42. Found C 47.96; H 4.95; N 16.90; S 9.27.

**4-Dimethylamino-8-Nitro-3-Quinoline-*N,N*-Dimethylsulfonamide (9d).** 90% yield (from **3d**). mp 160–161 °C (ethanol).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ : 3.02 [s, 6H,  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 3.30 [s, 6H, C- $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ], 7.61 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, H-6), 8.03 (dd, 1H,  $^3J = 7.6$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-7), 8.32 (dd, 1H,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, H-5), 8.97 (s, 1H, H-2). *Anal. Calcd* for  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  (324.09): C 48.14, H 4.97; N 17.27; S 9.42. Found C 47.86; H 4.90; N 16.95; S 9.30.

**Table 1** Crystal structure and data refinement parameters

Compound	2g
Empirical formula	C <sub>18</sub> H <sub>8</sub> N <sub>4</sub> O <sub>5</sub> S <sub>2</sub>
Formula weight	424.40
Crystal system/space group	Monoclinic/ <i>P</i> 2 <sub>1</sub> / <i>c</i>
<i>a</i> /Å	15.2324(1)
<i>b</i> /Å	7.5651(1)
<i>c</i> /Å	14.4198(1)
$\alpha/^\circ$	90.00
$\beta/^\circ$	99.981(1)
$\gamma/^\circ$	90.00
<i>V</i> /Å <sup>3</sup>	1636.51(3)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> <sub>calc</sub> (g/cm <sup>3</sup> )	1.723
$\mu$ (mm <sup>−1</sup> )	0.371
Crystal size (mm)	0.18 × 0.34 × 0.42
Color/shape	white/polyhedral
Temp (K)	100(1)
Theta range for collection	2.95–25.06
Reflections collected	16,285
Independent reflections	2893
Data/restraints/parameters	2893/271/0
Goodness of fit on <i>F</i> <sup>2</sup>	1.083
Final <i>R</i> indices [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	0.0285
<i>R</i> indices (all data)	0.0305
Largest difference peak/hole	0.952/−0.272

**X-Ray Structure Analysis**

Crystals of 1,11-dinitro-1,4-dithiino[2,3-*c*:5,6-*c'*]diquinoline 7-oxide (**2g**) were grown by slow evaporation from DMSO solution at rt. The diffraction data were collected with a four—circle Xcalibur diffractometer with Sapphire3 CCD detector using graphite monochromated Mo *K*<sub>α</sub> radiation (Table 1). The intensity data were collected and processed using Oxford Diffraction CrysAlisPro Software.<sup>17</sup> The crystal structures were solved by direct methods with the program SHELXS-97<sup>18</sup> and refined by full-matrix least-squares method on *F*<sup>2</sup> with SHELXL-97.<sup>18</sup> The aromatic hydrogen atoms were treated as “riding” on their parent carbon atoms with *d*(C—H) = 0.95 Å and assigned isotropic atomic displacement parameters equal to 1.2 times the value of the equivalent atomic displacement parameters of the parent carbon atom [*U*<sub>iso</sub>(H) = 1.2*U*<sub>eq</sub>(C)]. Hydrogen atoms involved in hydrogen bonding were refined freely with isotropic atomic displacement parameters.

Crystallographic data for compound **2g** have been deposited with Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC deposition number 849692). Copies of the data can be obtained upon request from CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK). Selected bond lengths and angles (Tables S1 and S2) are found in the supplemental materials.

**REFERENCES**

1. (a) Peletier, C.; Prognon, P.; Bourlioux, P. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39, 707-713; (b) Murugasu-Osci, B.; Dick, T. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2001**, 18, 579-582.

2. (a) Denny, W. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 577-595; (b) Siim, B. G.; Atwell, G. J.; Anderson, R. F.; Wardman, P.; Pullen, S. M.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1381-1390.
3. Małkosza, M.; Kinowski, A.; Danikiewicz, W.; Mudryk, B. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 69-77.
4. Hasegawa, M.; Takabatake, T.; Miyazawa, T. *Yakugaku Zasshi* **2001**, 121, 379-393.
5. Maślankiewicz, A.; Skrzypek, L. *Heterocycles* **1994**, 38, 1317-1320.
6. Maślankiewicz, A. *Polish J. Chem.* **1985**, 59, 511-520.
7. (a) Skrzypek, L.; Maślankiewicz, A. *Heterocycles* **1997**, 75, 2015-2021; (b) Skrzypek, L. *Heterocycles* **1999**, 51, 2111-2118; (c) Skrzypek, L.; Maślankiewicz, A. *Heterocycles* **2008**, 75, 2769-2778; (d) Skrzypek, L.; Maślankiewicz, A.; Suwińska, K. *Heterocycles* **2011**, 83, 777-787.
8. Maślankiewicz, M. J. *Polish J. Chem.* **1993**, 67, 245-250.
9. Maślankiewicz, M. J.; Głowiak, T. *Heterocycles* **2003**, 60, 1387-1400.
10. Ciesielski, W.; Jędrzejewski, W.; Kudzin, Z. H.; Skowroński, R.; Drabowicz, J. *Talanta* **1988**, 35, 969-972.
11. Furniss, B. S.; Hannaford, A. J.; Rogers, V.; Smith, P. W. G.; Tatchell, A. R. *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, 4th ed.; Longman: London and New York, 1978, p.1082.
12. (a) Hull, C. M.; Bargar, T. W. *J. Org. Chem.* **1974**, 40, 3152-3154; (b) Maślankiewicz, M. J. *Polish J. Chem.* **1999**, 73, 1477-1487; (c) Chrobak, E.; Maślankiewicz, A. *Heterocycles* **2004**, 63, 2329-2340; (d) Maślankiewicz, M. J.; Rudnik, M.; Maślankiewicz, A. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **2002**, 177, 2481-2490.
13. Kosiecka, M.; Maślankiewicz, A.; Maślankiewicz, M. J. *Heterocycles* **2005**, 65, 1577-1588.
14. Kosiecka, M.; Maślankiewicz, A. (in preparation).
15. Maślankiewicz, M. J.; Maślankiewicz, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1996**, 33, 1153-1158.
16. Maślankiewicz, M. J. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 697-702.
17. Oxford Diffraction (2006) CrysAlis CCD and CrysAlis RED. Versions 1.171.32.29. Oxford Diffraction Ltd: Wrocław, Poland.
18. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr.* **2008**, A 64, 112.

## Preparation and oxidative-chlorination splitting of nitro derivatives of 1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline as a source of 4-substituted 5- and 8-nitro-3-quinolinesulfonic acid derivatives

Elwira Chrobak,<sup>a)</sup> Andrzej Maślankiewicz,<sup>a),\*</sup> Magdalena Chyćko,<sup>a)</sup> Leszek Skrzypek,<sup>a)</sup> Małgorzata Szmielw,<sup>a)</sup> Maria J. Maślankiewicz,<sup>b)</sup> Joachim Kusz,<sup>c)</sup> and Maciej Zubko,<sup>c)</sup>

<sup>a)</sup> Department of Organic Chemistry, Medical University of Silesia, Jagiellońska 4, 41-200 Sosnowiec, Poland. <sup>b)</sup> Institute of Chemistry, University of Silesia, Szkolna 4, 40-007 Katowice, Poland. <sup>c)</sup> Institute of Physics, University of Silesia, Uniwersytecka 4, 40-007 Katowice, Poland.

E-mail: maslankiewicz@sum.edu.pl

### Supplemental Materials

#### NMR Studies

##### 1,11-Dinitro-1,4-dithiino[2,3-c:5,6-c']diquinoline 7-oxide (2g)

<sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR data deduced from HSQC and HMBC experiments: <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>), δ [δ<sub>C</sub> for carbons from single bond and / long range proton-carbon correlations]: 7.84 [(dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, 1H, H-9); 127.7 (C-9) / 126.3 (C-7b), 148.6 (C-11)], 7.93 [(dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, 1H, H-3); 129.7 (C-3) / 146.4 (C-1), 148.6 (C-4a)], 8.11 (dd, <sup>3</sup>J = 7.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H-10); 124.6 (C-10) / 126.7 (C-8), 139.7 (C-1a), 148.6 (C-11)], 8.25 [(dd, <sup>3</sup>J = 7.6 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H-2); 126.0 (C-2) / 119.1 (C-14b), 136.7 (C-4), 146.4 (C-1)], 8.51 [(dd, <sup>3</sup>J = 8.5 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H-4); 136.7 (C-4) / 119.1 (C-14b), 126.0 (C-2)], 9.11 [(s, 1H, H-13); 145.1 (C-13) / 123.8 (C-13a), 139.7 (C-11a), 145.1 (C-7a)], 9.53 [(s, 1H, H-6); 145.7 (C-6) / 134.6 and 137.2 (C-6a) and (C-14a), 148.6 (C-4a)], 9.72 [(dd, <sup>3</sup>J = 8.7 Hz, <sup>4</sup>J = 1.0 Hz, 1H, H-8); 126.7 (C-8) / 124.6 (C-10), 139.7 (C-11a), 145.1 (C-7a)].

##### 1,11-Dinitrothioquinanthrene (1c)

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR data deduced from HSQC and HMBC experiments:  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  [ $\delta_{\text{C}}$  for carbons from single bond and / long range proton-carbon correlations]: 7.78 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-3); 128.7 (C-3) / 146.6 (C-1), 147.8 (C-4a), 7.81 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-9); 127.1 (C-9) / 127.6 (C-7b), 149.0 (C-11), 138.9 (C-11a), 8.06 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-10); 124.4 (C-10) / 127.7 (C-8), 149.0 (C-11), 138.9 (C-11a), 8.06 (d,  $^3J = 7.6$  Hz, 1H, H-2); 125.2 (C-2) / 146.6 (C-1), 135.5 (C-4), 119.8 (C-14b), 8.37 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-4); 135.5 (C-4) / 125.2 (C-2), 119.8 (C-14b), 8.60 (dd,  $^3J = 8.4$  Hz,  $^4J = 1.2$  Hz, 1H, H-8); 127.7 (C-8) / 145.8 (C-7a), 124.4 (C-10), 138.9 (C-11a), 8.94 (s, 1H, H-13); 150.1 (C-13) / 145.8 (C-7a), 138.9 (C-11a), 150.1 (C-13a), 9.06 (s, 1H, H-6) 150.5 (C-6) / 147.8 (C-4a), 130.7 (C-6a), 144.1 (C-14a).

$^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra performed in ( $\text{DMSO}-d_6$ ) solution.  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 7.93 (H-9), 7.97 (H-3), 8.31 (H-2), 8.33 (H-10), 8.38 (H-4), 8.62 (H-8), 8.95 (H-13), 9.17 (H-6).  $^{13}\text{C}$  NMR,  $\delta$ : 118.3 (C-14b), 123.9 (C-10), 125.3 (C-2), 126.4 (C-7b), 127.3 (C-9), 127.4 (C-8), 128.7 (C-13a), 129.2 (C-3), 129.8 (C-6a), 134.9 (C-4), 137.3 (C-11a), 141.9 (C-14a), 145.2 (C-7a), 145.6 (C-1), 146.7 (C-4a), 148.0 (C-11), 149.9 (C-13), 150.7 (C-6).

*X-Ray study:***Table S 1: Bond lengths for crystal structure of compound 2g**

Bond length / Å		Bond length / Å	
S7—O7I	1.4762 (13)	C4—C4A	1.416 (3)
S7—C6A	1.7990 (18)	C4A—C14B	1.430 (2)
S7—C7A	1.8095 (17)	C6—C6A	1.404 (2)
S14—C14A	1.7724 (17)	C6—H6	0.9500
S14—C13A	1.7737 (17)	C6A—C14A	1.372 (2)
O12—N11	1.236 (2)	C7A—C13A	1.363 (2)
O13—N11	1.2275 (19)	C7A—C7B	1.428 (2)
O112—N111	1.226 (2)	C7B—C8	1.417 (3)
O113—N111	1.222 (2)	C7B—C11A	1.430 (2)
N5—C6	1.314 (2)	C8—C9	1.376 (3)
N5—C4A	1.373 (2)	C9—C10	1.407 (3)
N11—C1	1.468 (2)	C9—H9	0.94 (2)
N12—C13	1.309 (2)	C10—C11	1.364 (3)
N12—C11A	1.364 (2)	C11—C11A	1.418 (2)
N111—C11	1.471 (2)	C13—C13A	1.421 (2)
C1—C2	1.366 (3)	C13—H13	0.96 (2)
C1—C14B	1.427 (2)	C14A—C14B	1.429 (2)
C2—C3	1.400 (3)	C2—H2	0.93 (2)
C3—C4	1.367 (3)		



**Table S 2: Bond angles for crystal structure of compound 2g**

Bond angle / °		Bond angle / °	
O71—S7—C6A	107.61 (8)	C13A—C7A—C7B	120.18 (16)
O71—S7—C7A	111.58 (8)	C13A—C7A—S7	113.71 (13)
C6A—S7—C7A	93.70 (8)	C7B—C7A—S7	126.09 (13)
C14A—S14—C13A	97.83 (8)	C8—C7B—C7A	125.47 (16)
C6—N5—C4A	117.72 (15)	C8—C7B—C11A	119.61 (16)
O13—N11—O12	123.45 (15)	C7A—C7B—C11A	114.93 (16)
O13—N11—C1	118.52 (15)	C9—C8—C7B	120.76 (17)
O12—N11—C1	117.90 (14)	C8—C9—C10	120.46 (17)
C13—N12—C11A	117.58 (15)	C8—C9—H9	119.9 (13)
O113—N111—O112	124.51 (16)	C10—C9—H9	119.6 (13)
O113—N111—C11	118.45 (15)	C11—C10—C9	118.99 (16)
O112—N111—C11	117.03 (15)	C10—C11—C11A	123.49 (16)
C2—C1—C14B	123.23 (16)	C10—C11—N111	117.85 (16)
C2—C1—N11	115.03 (15)	C11A—C11—N111	118.66 (15)
C14B—C1—N11	121.50 (15)	N12—C11A—C11	119.16 (15)
C1—C2—C3	119.86 (16)	N12—C11A—C7B	124.24 (16)
C1—C2—H2	117.5 (13)	C11—C11A—C7B	116.50 (16)
C3—C2—H2	122.6 (13)	N12—C13—C13A	123.26 (16)
C4—C3—C2	119.86 (17)	N12—C13—H13	118.4 (12)
C3—C4—C4A	121.00 (17)	C13A—C13—H13	118.3 (12)
N5—C4A—C4	115.82 (16)	C7A—C13A—C13	119.29 (16)
N5—C4A—C14B	123.68 (16)	C7A—C13A—S14	122.89 (14)
C4—C4A—C14B	120.46 (16)	C13—C13A—S14	117.76 (13)
N5—C6—C6A	122.35 (16)	C6A—C14A—C14B	117.79 (15)
C14A—C6A—C6	121.70 (16)	C6A—C14A—S14	117.29 (13)
C14A—C6A—S7	118.86 (13)	C14B—C14A—S14	124.57 (13)
C6—C6A—S7	119.44 (13)	C1—C14B—C14A	128.23 (16)
C1—C14B—C4A	115.33 (16)	C14A—C14B—C4A	116.15 (15)